ANEXO I

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Rapid 100 UI/ml solução para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Rapid contém uma solução neutra de insulina. Cada ml de Insuman Rapid contém 100 UI de insulina humana. Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Rapid é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Rapid é injectada por via subcutânea 15 a 20 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Rapid

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Rapid contém 100 UI de insulina por ml de solução. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Rapid é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Rapid pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Rapid pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Rapid NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).
Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Rapid só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Rapid, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Rapid não deve ser utilizada em bombas de insulina externas ou implantadas, nem em bombas peristálticas com tubagem de silicone.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perdeu em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.

- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Quando os níveis de glicemia são controlados exclusivamente por meio da perfusão contínua de insulina normal, deve considerar-se sempre a possibilidade de uma interrupção da administração de insulina com descompensação metabólica, caso se manifeste um aumento marcado dos níveis de glicemia. Neste caso, devem verificar-se as vias de administração de insulina e determinar, logo que possível, a presença de corpos cetónicos na urina.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.

- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o paciente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Rapid em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Rapid nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.

Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose

deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A B01, Insulina humana de acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Rapid (uma solução neutra de insulina) é uma insulina de acção curta com rápido início da acção. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 30 minutos, a actividade máxima é atingida de 1 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 7 a 9 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. Os ensaios de tolerância local após administração por via subcutânea e intramuscular em coelhos não apresentarem resultados relevantes. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

M-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Rapid, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que as insulinas normais neutras precipitam a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.
No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na solução de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Rapid ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºC e guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 5 ml de solução, correspondente a 500 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem à formação de espuma. A espuma pode dificultar a extracção da dose correcta.
Insuman Rapid só deverá ser utilizada se a solução tiver consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e sem partículas sólidas visíveis.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Rapid 100 UI/ml solução para injecção em um cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Rapid contém uma solução neutra de insulina. Cada ml de Insuman Rapid contém 100 UI de insulina humana. Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Rapid é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para injecção para a utilização com a ®Optipen.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Rapid é injectada por via subcutânea 15 a 20 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Rapid

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Rapid em cartuchos foi desenvolvida para ser utilizada na caneta injectora OptiPen.
Insuman Rapid é injectada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Rapid pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.

A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Em caso de avaria da caneta injectora, a insulina pode ser extraída do cartucho para uma seringa e injectada. Dever-se-á no entanto ter presente que a Insuman Rapid é uma insulina em suspensão altamente concentrada (100 UI de insulina por ml). Só deverão portanto ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).

Mistura de insulinas

Insuman Rapid pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Rapid NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Rapid só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Rapid, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Rapid não deve ser utilizada em bombas de insulina externas ou implantadas, nem em bombas peristálticas com tubagem de silicone.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Também uma avaria da caneta injectora pode ser a causa de doses de insulina baixas demais e de uma hiperglicemia resultante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve

considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.

Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Quando os níveis de glicemia são controlados exclusivamente por meio da perfusão contínua de insulina normal, deve considerar-se sempre a possibilidade de uma interrupção da administração de insulina com descompensação metabólica, caso se manifeste um aumento marcado dos níveis de glicemia. Neste caso, devem verificar-se as vias de administração de insulina e determinar, logo que possível, a presença de corpos cetónicos na urina.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
Outrossim, o doente deve ser capaz de manejar a caneta injectora, reconhecer possíveis falhas funcionais e agir correctamente nesse caso.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o paciente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia,

que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina;

propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Rapid em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Rapid nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A B01, Insulina humana de acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Rapid (uma solução neutra de insulina) é uma insulina de acção curta com rápido início da acção. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 30 minutos, a actividade máxima é atingida de 1 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 7 a 9 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 8 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. Os ensaios de tolerância local após administração por via subcutânea e intramuscular em coelhos não apresentarem resultados relevantes. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

M-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Rapid, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que as insulinas normais neutras precipitam a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.
No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na solução de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Os cartuchos em uso são utilizáveis por um período de até 4 semanas. Isso é válido, independentemente do facto de o cartucho ser colocadodirectamente na caneta injectora ou levado temporariamente como reserva.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Rapid ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: conservar os cartuchos em uso (colocados na caneta injectora) e os cartuchos inviolados, levados como reserva, a temperaturas não superiores aos + 25ºC, mas não devendo ser conservados no frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho de 3 ml (vidro tipo I, incolor) com êmbolo (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), 3 esferas (aço inoxidável). Conteúdo: 3,0 ml de solução, correspondente a 300 UI de insulina.
Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Antes da colocação na caneta injectora, a Insuman Rapid deve ser conservada à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas.
Insuman Rapid só deverá ser utilizada se a solução tiver consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e sem partículas sólidas visíveis.
Eliminar as bolhas de ar existentes no cartucho antes da injecção (ver instruções de uso da caneta injectora).
As instruções de uso da caneta injectora devem ser seguidas rigorosamente. Os cartuchos vazios não devem ser reutilizados.
Os cartuchos não são adequados para misturar insulinas diferentes.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Rapid 40 UI/ml solução para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Rapid contém uma solução neutra de insulina. Cada ml de Insuman Rapid contém 40 UI de insulina humana. Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Rapid é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determina dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Rapid é injectada por via subcutânea 15 a 20 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Rapid

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se tambem que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Rapid contém 40 UI de insulina por ml de solução. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Rapid é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Rapid pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Rapid pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Rapid NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Rapid só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Rapid, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Rapid não deve ser utilizada em bombas de insulina externas ou implantadas, nem em bombas peristálticas com tubagem de silicone.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e uma hiperosmolaridade podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.

- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Quando os níveis de glicemia são controlados exclusivamente por meio da perfusão contínua de insulina normal, deve considerar-se sempre a possibilidade de uma interrupção da administração de insulina com descompensação metabólica, caso se manifeste um aumento marcado dos níveis de glicemia. Neste caso, devem verificar-se as vias de administração de insulina e determinar, logo que possível, a presença de corpos cetónicos na urina.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.

- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o paciente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se tambem ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Rapid em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.
A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Rapid nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose

deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A B01, Insulina humana de acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Rapid (uma solução neutra de insulina) é uma insulina de acção curta com rápido início da acção. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 30 minutos, a actividade máxima é atingida de 1 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 7 a 9 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. Os ensaios de tolerância local após administração por via subcutânea e intramuscular em coelhos não apresentarem resultados relevantes. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

M-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Rapid, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que as insulinas normais neutras precipitam a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.
No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na solução de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Rapid ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºC e guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 10 ml de solução, correspondente a 400 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem à formação de espuma. A espuma pode dificultar a extracção da dose correcta.
Insuman Rapid só deverá ser utilizada se a solução tiver consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e sem partículas sólidas visíveis.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Basal 100 UI/ml suspensão para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Basal é uma suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Basal contém 100 UI de insulina humana. Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Basal é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Basal é injectada por via subcutânea 45 a 60 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Basal

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica- se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses levadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à inulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Basal contém 100 UI de insulina por ml de suspensão. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).
Insuman Basal é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Basal pode também ser injectada por via intramuscular.

O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Basal nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Basal pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Basal NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Basal só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Basal, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Basal não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas

como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.

- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruido como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o paciente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para

reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina jamais deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses;

estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Basal em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Basal nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em

ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes de uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10AC01, Insulina humana de acção intermédia.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Basal (uma suspensão de insulina isofano) é uma insulina de acção prolongada com início de acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 3 e 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 11 a 20 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Basal, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter-presente que os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.
No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.

Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Basal ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºC e guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 5 ml de suspensão, correspondente a 500 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
A insulina deve ser agitada imediatamente antes de ser extraída do frasco para a seringa. Para este efeito, recomenda-se rolar o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem a alterações na suspensão (o frasco poderá adquirir um aspecto 'glacial'; ver a seguir) e à formação de espuma. A espuma pode dificultar a retirada da dose correcta.

Após a resuspensão, o líquido deve ser uniformemente branco-leitoso. Insuman Basal não deverá ser utilizada se este estado não puder ser obtido, ou seja, quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um frasco novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um frasco novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Basal 100 UI/ml suspensão para injecção em um cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Basal é uma suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Basal contém 100 UI de insulina humana. Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Basal é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção para a utilização com a ®Optipen.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Basal é injectada por via subcutânea 45 a 60 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Basal

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Basal em cartuchos foi desenvolvida para ser utilizada na caneta injectora OptiPen.
Insuman Basal é injectada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Basal pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.

Insuman Basal nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.

Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Em caso de avaria da caneta injectora, a insulina pode ser extraída do cartucho para uma seringa e injectada. Dever-se-á no entanto ter presente que a Insuman Basal é uma insulina em suspensão altamente concentrada (100 UI de insulina por ml). Só deverão portanto ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).

Mistura de insulinas

Insuman Basal pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Basal NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Basal só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Basal, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Basal não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Também uma avaria da caneta injectora pode ser a causa de doses de insulina baixas demais e de uma hiperglicemia resultante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumenta de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:

- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.

- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
O doente deve ser capaz de manejar a caneta injectora, reconhecer possíveis falhas funcionais e agir correctamente nesse caso.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para

reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina jamais deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter, deve ter-se em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Basal em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Basal nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa,

se necessário repetidas veze, 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A C01, Insulina humana de acção intermédia.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Basal (uma suspensão de insulina isofano) é uma insulina de acção prolongada com início de acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 3 e 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 11 a 20 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Basal, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.
No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Os cartuchos em uso são utilizáveis por um período de até 4 semanas. Isso é válido, independentemente do facto de o cartucho ser colocado directamente na caneta injectora ou levado temporariamente como reserva.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Basal ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: conservar os cartuchos em uso (colocados na caneta injectora) e os cartuchos inviolados, levados como reserva, a temperaturas não superiores aos + 25ºC, mas não devendo ser conservados no frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho de 3 ml (vidro tipo I, incolor) com êmbolo (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), 3 esferas (aço inoxidável). Conteúdo: 3,0 ml de suspensão, correspondente a 300 UI de insulina.
Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Antes da colocação na caneta injectora, a Insuman Basal deve ser conservada à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas e resuspendida então a título de teste. Para esse efeito, recomenda-se balançar o cartucho lentamente com movimento oscilante (no mínimo 10 vezes). Para facilitar a resuspensão, o cartucho contém 3 pequenas esferas metálicas.
Mesmo mais tarde, quando o cartucho está colocado na caneta injectora, é preciso resuspender novamente a insulina antes de cada injecção. Para esse efeito, recomenda-se balançar a caneta injectora lentamente na mão com um movimento oscilante (no mínimo 10 vezes).

Após a resuspensão, o líquido deve ter um aspecto uniformemente branco-leitoso. Insuman Basal não deverá ser utilizada se este estado não puder ser obtido, ou seja quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um cartucho novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um cartucho novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.
Eliminar as bolhas de ar existentes no cartucho antes da injecção (ver instruções de uso da caneta injectora).

As instruções de uso da caneta injectora devem ser seguidas rigorosamente. Os cartuchos vazios não devem ser reutilizados.
Os cartuchos não são adequados para misturar insulinas diferentes.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Basal 40 UI/ml suspensão para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Basal é uma suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Basal contém 40 UI de insulina humana. Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Basal é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Basal é injectada por via subcutânea 45 a 60 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Basal

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica- se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Basal contém 40 UI de insulina por ml de suspensão. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Basal é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Basal pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Basal nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Basal pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Basal NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Basal só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Basal, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Basal não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas

como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.

- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.

- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

<u>Retinopatia diabética</u>

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina jamais deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.
Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Basal em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Basal nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.

Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose

deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes de uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10AC01, Insulina humana de acção intermédia.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- incrementa a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- aumenta a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Basal (uma suspensão de insulina isofano) é uma insulina de acção prolongada com início de acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 3 e 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 11 a 20 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Basal, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter-presente que os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.
No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Basal ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºC e guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 10 ml de suspensão, correspondente a 400 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
A insulina deve ser agitada imediatamente antes de ser extraída do frasco para a seringa. Para este efeito, recomenda-se rolar o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem a alterações na suspensão (o frasco poderá adquirir um aspecto 'glacial' ver a seguir) e à formação de espuma. A espuma pode dificultar a retirada da dose correcta.

Após a resuspensão, o líquido deve ser uniformemente branco-leitoso. Insuman Basal não deverá ser utilizada, se este estado não puder ser obtido, ou seja, quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um frasco novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um frasco novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais

prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 15 100 UI/ml suspensão para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 15 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 15% de solução de insulina normal e 85% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 15 contém 100 UI de insulina humana. Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 15 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização dosaiabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 15 é injectada por via subcutânea 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 15

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica- se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; Pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 15 contém 100 UI de insulina por ml de suspensão. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Comb 15 é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 15 pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 15 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Comb 15 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 15 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 15 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 15, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 15 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas

como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.

- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.

- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.
Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

<u>Retinopatia diabética</u>

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina jamais deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogênese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 15 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 15 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.

Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes, a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose

deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 15 (uma suspensão bifásica de insulina isofano com 15% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção prolongada com início de acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção entre 30 e 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 2 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 11 a 20 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 15, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que

- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.

- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 15 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºCe guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 5 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 5 ml de suspensão, correspondente a 500 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
A insulina deve ser agitada imediatamente antes de ser extraída do frasco para a seringa. Para este efeito, recomenda-se rolar o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem a alterações na suspensão (o frasco poderá adquirir um aspecto 'glacial'; ver a seguir) e à formação de espuma. A espuma pode dificultar a retirada da dose correcta.

Após a resuspensão, o líquido deve ser uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 15 não deverá ser utilizada, se este estado não puder ser obtido, ou seja, quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um frasco novo, que contenha uma suspensão homogênea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um frasco novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 15 100 UI/ml suspensão para injecção em um cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 15 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 15% de solução de insulina normal e 85% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 15 contém 100 UI de insulina humana. Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 15 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção para a utilização com a ®Optipen.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 15 é injectada por via subcutânea 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 15

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 15 em cartuchos foi desenvolvida para ser utilizada na caneta injectora OptiPen.
Insuman Comb 15 é injectada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 15 pode também ser injectada por via intramuscular.

O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 15 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Em caso de avaria da caneta injectora, a insulina pode ser extraída do cartucho para uma seringa e injectada. Dever-se-á no entanto ter presente que a Insuman Comb 15 é uma insulina em suspensão altamente concentrada (100 UI de insulina por ml). Só deverão portanto ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).

Mistura de insulinas

Insuman Comb 15 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 15 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 15 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 15, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 15 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Também uma avaria da caneta injectora pode ser a causa de doses de insulina baixas demais e de uma hiperglicemia resultante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.

- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
Outrossim, o doente deve ser capaz de manejar a caneta injectora, reconhecer possíveis falhas funcionais e agir correctamente nesse caso.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para

reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, nao consiga comer, tenha votmitos etc. A administracao de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; hormonas da tiróide; somatropina.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 15 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 15 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa,

se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes de uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 15 (uma suspensão bifásica de insulina isofano com 15% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção prolongada com início de acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção entre 30 e 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 2 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 11 a 20 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 15, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que

- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.
- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Os cartuchos em uso são utilizáveis por um período de até 4 semanas. Isso é válido, independentemente do facto de o cartucho ser colocado directamente na caneta injectora ou levado temporariamente como reserva.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 15 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: conservar os cartuchos em uso (colocados na caneta injectora) e os cartuchos inviolados, levados como reserva, a temperaturas não superiores aos + 25ºC, mas não devendo ser conservados no frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho de 3 ml (vidro tipo I, incolor) com êmbolo (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), 3 esferas (aço inoxidável). Conteúdo: 3,0 ml de suspensão, correspondente a 300 UI de insulina.
Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Antes da colocação na caneta injectora, a Insuman Comb 15 deve ser conservada à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas e ressuspendida então a título de teste. Para esse efeito, recomenda-se balançar o cartucho lentamente na mão com movimento oscilante (no mínimo 10 vezes). Para facilitar a ressuspensão, o cartucho contém 3 pequenas esferas metálicas.
Mesmo mais tarde, quando o cartucho está colocado na caneta injectora, é preciso resuspender novamente a insulina antes de cada injecção. Para esse efeito, recomenda-se balançar a caneta injectora lentamente na mão com um movimento oscilante (no mínimo 10 vezes).

Após a resuspensão, o líquido deve ter um aspecto uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 15 não deverá ser utilizada se este estado não puder ser obtido, ou seja quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um cartucho novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um

cartucho novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.
Eliminar as bolhas de ar existentes no cartucho antes da injecção (ver instruções de uso da caneta injectora).
As instruções de uso da caneta injectora devem ser seguidas rigorosamente. Os cartuchos vazios não devem ser reutilizados.
Os cartuchos não são adequados para misturar insulinas diferentes.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 15 40 UI/ml suspensão para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 15 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 15% de solução de insulina normal e 85% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 15 contém 40 UI de insulina humana. Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 15 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 15 é injectada por via subcutânea 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 15

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 15 contém 40 UI de insulina por ml de suspensão. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Comb 15 é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 15 pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 15 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Comb 15 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 15 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 15 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 15, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 15 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas

como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.

- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para

reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses;

estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 15 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 15 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em

ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 15 (uma suspensão bifásica de insulina isofano com 15% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção prolongada com início de acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção entre 30 e 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 2 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 11 a 20 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 15, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que
- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.

- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 15 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºCe guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 10 ml de suspensão, correspondente a 400 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
A insulina deve ser agitada imediatamente antes de ser extraída do frasco para a seringa. Para este efeito, recomenda-se rolar o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem a alterações na suspensão (o frasco poderá adquirir um aspecto 'glacial'; ver a seguir) e à formação de espuma. A espuma pode dificultar a retirada da dose correcta.

Após a resuspensão, o líquido deve ser uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 15 não deverá ser utilizada se este estado não puder ser obtido, ou seja, quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um frasco novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um frasco novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 25 100 UI/ml suspensão para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 25 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 25% de solução de insulina normal e 75% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 25 contém 100 UI de insulina humana. Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 25 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preperações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 25 é injectada por via subcutânea 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 25

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 25 contém 100 UI de insulina por ml de suspensão. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Comb 25 é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 25 pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 25 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Comb 25 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 25 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 25 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 25, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 25 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas

como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.
Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.

- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para

reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses;

estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 25 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 25 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em

ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes, a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 25 (uma suspensão bifásica de insulina isofano com 25% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção prolongada com início da acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção entre 30 e 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 2 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 12 a 19 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 25, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que
- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.

- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 25 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºC e guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 5 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 5 ml de suspensão, correspondente a 500 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
A insulina deve ser agitada imediatamente antes de ser extraída do frasco para a seringa. Para este efeito, recomenda-se rolar o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem a alterações na suspensão (o frasco poderá adquirir um aspecto 'glacial'; ver a seguir) e à formação de espuma. A espuma pode dificultar a retirada da dose correcta.

Após a resuspensão, o líquido deve ser uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 25 não deverá ser utilizada se este estado não puder ser obtido, ou seja, quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um frasco novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um frasco novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 25 100 UI/ml suspensão para injecção em um cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 25 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 25% de solução de insulina normal e 75% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 25 contém 100 UI de insulina humana. Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 25 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção para a utilização com a ®Optipen.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 25 é injectada por via subcutânea 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 25

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 25 em cartuchos foi desenvolvida para ser utilizada na caneta injectora OptiPen.
Insuman Comb 25 é injectada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 25 pode também ser injectada por via intramuscular.

O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 25 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Em caso de avaria da caneta injectora, a insulina pode ser extraída do cartucho para uma seringa e injectada. Dever-se-á no entanto ter presente que a Insuman Comb 25 é uma insulina em suspensão altamente concentrada (100 UI de insulina por ml). Só deverão portanto ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).

Mistura de insulinas

Insuman Comb 25 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 25 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 25 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 25, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que suprem o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 25 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Também uma avaria da caneta injectora pode ser a causa de doses de insulina baixas demais e de uma hiperglicemia resultante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma; respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
-

esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
Outrossim, o doente deve ser capaz de manejar a caneta injectora, reconhecer possíveis falhas funcionais e agir correctamente nesse caso.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para

reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 25 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 25 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa,

se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 25 (uma suspensão bifásica de insulina isofano com 25% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção prolongada com início da acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção entre 30 e 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 2 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 12 a 19 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 25, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que

- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.
- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Os cartuchos em uso são utilizáveis por um período de até 4 semanas. Isso é válido, independentemente do facto de o cartucho ser colocado directamente na caneta injectora ou levado temporariamente como reserva.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 25 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: conservar os cartuchos em uso (colocados na caneta injectora) e os cartuchos inviolados, levados como reserva, a temperaturas não superiores aos + 25ºC, mas não devendo ser conservados no frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho de 3 ml (vidro tipo I, incolor) com êmbolo (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), 3 esferas (aço inoxidável). Conteúdo: 3,0 ml de suspensão, correspondente a 300 UI de insulina.
Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Antes da colocação na caneta injectora, a Insuman Comb 25 deve ser conservada à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas e resuspendida então a título de teste. Para esse efeito, recomenda-se balançar o cartucho lentamente com movimento oscilante (no mínimo 10 vezes). Para facilitar a resuspensão, o cartucho contém 3 pequenas esferas metálicas.
Mesmo mais tarde, quando o cartucho está colocado na caneta injectora, é preciso resuspender novamente a insulina antes de cada injecção. Para esse efeito, recomenda-se balançar a caneta injectora lentamente na mão com um movimento oscilante (no mínimo 10 vezes).

Após a resuspensão, o líquido deve ter um aspecto uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 25 não deverá ser utilizada se este estado não puder ser obtido, ou seja quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um cartucho novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um cartucho novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Eliminar as bolhas de ar existentes no cartucho antes da injecção (ver instruções de uso da caneta injectora).
As instruções de uso da caneta injectora devem ser seguidas rigorosamente. Os cartuchos vazios não devem ser reutilizados.
Os cartuchos não são adequados para misturar insulinas diferentes.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 25 40 UI/ml suspensão para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 25 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 25% de solução de insulina normal e 75% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 25 contém 40 UI de insulina humana. Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 25 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 25 é injectada por via subcutânea 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 25

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 25 contém 40 UI de insulina por ml de suspensão. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Comb 25 é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 25 pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 25 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Comb 25 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 25 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 25 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 25, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 25 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas

como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.

- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.

- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.
Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

<u>Retinopatia diabética</u>

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 25 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 25 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.

Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose

deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 25 (uma suspensão bifásica de insulina isofano com 25% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção prolongada com início da acção gradual. Na administração por via subcutânea, tem início da acção entre 30 e 60 minutos, a actividade máxima é atingida de 2 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 12 a 19 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 25, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que

- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.

- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 25 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºC e guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 10 ml de suspensão, correspondente a 400 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
A insulina deve ser agitada imediatamente antes de ser extraída do frasco para a seringa. Para este efeito, recomenda-se rolar o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem a alterações na sus pensão (o frasco poderá adquirir um aspecto 'glacial'; ver a seguir) e à formação de espuma. A espuma pode dificultar a retirada da dose correcta.

Após a ressuspensão, o líquido deve ser uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 25 não deverá ser utilizada, se este estado não puder ser obtido, ou seja, quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um frasco novo, que contenha uma suspensão homogênea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um frasco novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diversas numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 50 100 UI/ml suspensão para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 50 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 50% de solução de insulina normal e 50% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 50 contém 100 UI de insulina humana. Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 50 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 50 é injectada por via subcutânea 20 a 30 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 50

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 50 contém 100 UI de insulina por ml de suspensão. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Comb 50 é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 50 pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 50 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Comb 50 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 50 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a adminstração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 50 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 50, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 50 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas

como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.
Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.

- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.

- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.
Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

Hipoglicemia

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantess (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeog instruído nese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 50 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subseqüentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 50 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em conseqüência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em

ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomou a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 50 (uma suspensão bifásica de insulina isofano com 50% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção intermédia com rápido início da acção. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 30 minutos, a actividade máxima é atingids de 1,5 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 12 a 16 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogeno fosfato de sódio dihidrato, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 50, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que
- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.

- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 50 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºCe guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 5 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 5 ml de suspensão, correspondente a 500 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
A insulina deve ser agitada imediatamente antes de ser extraída do frasco para a seringa. Para este efeito, recomenda-se rolar o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem a alterações na suspensão (o frasco poderá adquirir um aspecto 'glacial'; ver a seguir) e à formação de espuma. A espuma pode dificultar a retirada da dose correcta.

Após a resuspensão, o líquido deve ser uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 50 não deverá ser utilizada se este estado não puder ser obtido, ou seja, quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um frasco novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um frasco novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 50 100 UI/ml suspensão para injecção em um cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 50 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 50% de solução de insulina normal e 50% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 50 contém 100 UI de insulina humana. Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 50 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção para a utilização com a ®Optipen.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 50 é injectada por via subcutânea 20 a 30 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 50

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 50 em cartuchos foi desenvolvida para ser utilizada na caneta injectora OptiPen.
Insuman Comb 50 é injectada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 50 pode também ser injectada por via intramuscular.

O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 50 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Em caso de avaria da caneta injectora, a insulina pode ser extraída do cartucho para uma seringa e injectada. Dever-se-á no entanto ter presente que a Insuman Comb 50 é uma insulina em suspensão altamente concentrada (100 UI de insulina por ml). Só deverão portanto ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).

Mistura de insulinas

Insuman Comb 50 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 50 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 50 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 50, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 50 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Também uma avaria da caneta injectora pode ser a causa de doses de insulina baixas demais e de uma hiperglicemia resultante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.

- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
O doente deve ser capaz de manejar a caneta injectora, reconhecer possíveis falhas funcionais e agir correctamente nesse caso.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para

reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia.Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 50 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 50 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa,

se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 50 (uma suspensão bifásica de insulina isofano com 50% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção intermédia com rápido início da acção. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 30 minutos, a actividade máxima é atingids de 1,5 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 12 a 16 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 50, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que

- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.
- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Os cartuchos em uso são utilizáveis por um período de até 4 semanas. Isso é válido, independentemente do facto de o cartucho ser colocado directamente na caneta injectora ou levado temporariamente como reserva.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 50 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: conservar os cartuchos em uso (colocados na caneta injectora) e os cartuchos inviolados, levados como reserva, a temperaturas não superiores aos + 25ºC, mas não devendo ser conservados no frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho de 3 ml (vidro tipo I, incolor) com êmbolo (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de bromobutilo, tipo I, preta), 3 esferas (aço inoxidável). Conteúdo: 3,0 ml de suspensão, correspondente a 300 UI de insulina.
Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Antes da colocação na caneta injectora, a Insuman Comb 50 deve ser conservada à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas e ressuspendida então a título de teste. Para esse efeito, recomenda-se balançar o cartucho lentamente com movimento oscilante (no mínimo 10 vezes). Para facilitar a resuspensão, o cartucho contém 3 pequenas esferas metálicas.
Mesmo mais tarde, quando o cartucho está colocado na caneta injectora, é preciso resuspender novamente a insulina antes de cada injecção. Para esse efeito, recomenda-se balançar a caneta injectora lentamente na mão com um movimento oscilante (no mínimo 10 vezes).

Após a resuspensão, o líquido deve ter um aspecto uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 50 não deverá ser utilizada se este estado não puder ser obtido, ou seja quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um cartucho novo, que contenha uma suspensão homogénea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um cartucho novo e informar o médico e o famarcêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Eliminar as bolhas de ar existentes no cartucho antes da injecção (ver instruções de uso da caneta injectora).
As instruções de uso da caneta injectora devem ser seguidas rigorosamente. Os cartuchos vazios não devem ser reutilizados.
Os cartuchos não são adequados para misturar insulinas diferentes.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 50 40 UI/ml suspensão para injecção em um frasco

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Comb 50 é uma suspensão bifásica de insulina isofano com 50% de solução de insulina normal e 50% de suspensão de insulina isofano. Cada ml de Insuman Comb 50 contém 40 UI de insulina humana. Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.
A insulina humana contida em Insuman Comb 50 é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para injecção.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados, as preparações de insulina a serem administradas e o esquema posológico (doses e horários de administração) devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

As doses individuais de insulina dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via intramuscular e subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Em geral, Insuman Comb 50 é injectada por via subcutânea 20 a 30 minutos antes de uma refeição.

Substituição por Insuman Comb 50

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumenta da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.
- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Comb 50 contém 40 UI de insulina por ml de suspensão. **Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml).** As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou resíduos medicamentosos (p.ex. vestígios de heparina).

Insuman Comb 50 é administrada por via subcutânea profunda. Em princípio, Insuman Comb 50 pode também ser injectada por via intramuscular.
O início da acção é ligeiramente mais rápido e a duração do efeito ligeiramente menor após a injecção por via intramuscular do que após a injecção por via subcutânea.
Insuman Comb 50 nunca deve ser injectada por via endovenosa.
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Não obstante, deve alternar-se o local de cada injecção dentro de uma área de injecção.

Mistura de insulinas

Insuman Comb 50 pode ser misturada com todas as insulinas humanas da Hoechst, mas NÃO com as que se destinam especificamente à utilização em bombas de insulina. A Insuman Comb 50 NÃO deve ser misturada com insulinas de origem animal.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Comb 50 só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Comb 50, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra-indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Comb 50 não deve ser administrada por via endovenosa nem deve ser utilizada em bombas de perfusão ou bombas de insulina externas ou implantadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

<u>Hiperglicemia</u>

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas

como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode manifestar-se quando a dose de insulina excede as necessidades de insulina.
Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes
- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.

- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.

- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.
Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

Precauções especiais de utilização

O doente deve ser instruído em como extrair a insulina na dose correcta, e misturar as insulinas (se necessário), quanto às medidas de higiene adequadas e à técnica de injecção correcta, e alertado para a importância de se alternar o local de injecção.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento do equipamento de injecção, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

<u>Hipoglicemia</u>

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

<u>Retinopatia diabética</u>

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina nunca deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas
- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropin;a hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve-se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Comb 50 em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Comb 50 nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em

ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também,alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa, se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A D01, Insulina humana de acção intermédia em combinação com acção rápida.

Modo de acção

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Características farmacodinâmicas

Insuman Comb 50(uma suspensão bifásica de insulina isofano com 50% de insulina dissolvida) é uma insulina de acção intermédia com rápido início da acção. Na administração por via subcutânea, tem início da acção dentro de 30 minutos, a actividade máxima é atingids de 1,5 a 4 horas após a injecção e a duração da acção é de 12 a 16 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Comb 50, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que
- os cristais de insulina-protamina se dissolvem na faixa do pH ácido.

- a fracção de insulina solúvel precipita a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.

No que se refere à miscibilidade e incompatibilidade com outras insulinas, ver secção 4.2.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na suspensão de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Comb 50 ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Condições de conservação durante o uso: uma vez em uso, conservar o frasco a temperaturas não superiores aos + 25ºCe guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 10 ml de suspensão, correspondente a 400 UI de insulina.
Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Remover a tampa protectora de plástico antes de retirar a primeira dose de insulina do frasco.
A insulina deve ser agitada imediatamente antes de ser extraída do frasco para a seringa. Para este efeito, recomenda-se rolar o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos.
Não agitar o frasco vigorosamente, visto que isso poderá dar origem a alterações na suspensão (o frasco poderá adquirir um aspecto 'glacial'; ver a seguir) e à formação de espuma. A espuma pode dificultar a retirada da dose correcta.

Após a resuspensão, o líquido deve ser uniformemente branco-leitoso. Insuman Comb 50 não deverá ser utilizada, se este estado não puder ser obtido, ou seja, quando o líquido permanecer límpido ou surgirem grumos, plaquetas ou floculações no líquido ou na parede ou no fundo do frasco. Este tipo de alterações às vezes dá ao frasco um aspecto 'glacial'.
Nestes casos, deve utilizar-se um frasco novo, que contenha uma suspensão homogênea; o doente deverá informar o seu médico ou o farmacêutico. É também necessário utilizar um frasco novo e informar o médico e o farmacêutico se as necessidades de insulina se alterarem substancialmente.

Mistura de insulinas

Sendo necessário administrar duas insulinas diferentes numa única seringa, recomenda-se iniciar com a insulina de acção mais curta, para evitar que a insulina de acção mais prolongada seja introduzida no frasco com a insulina de acção mais curta. Recomenda-se aplicar a injecção imediatamente após a mistura.
As insulinas de concentrações diversas (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml) não devem ser misturadas.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Infusat 100 UI/ml solução para injecção em um frasco, para a utilização em bombas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Infusat contém uma solução neutra de insulina. Cada ml de Insuman Infusat contém 100 UI de insulina humana. Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 1000 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para injecção para bombas de insulina.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

Insuman Infusat foi concebida para a utilização em bombas de insulina externas portáteis. A preparação é especialmente estabilizada, para minimizar a perda de eficácia latente sob as condições de esforços mecânicos e térmicos existentes nestas bombas.
Insuman Infusat é também apropriada para a perfusão contínua de insulina por meio de outras bombas de seringa convencionais.
A insulina humana contida em Insuman Infusat é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados e o esquema posológico devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

A posologia e a distribuição da dose pelo dia dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e da ingestão de hidratos de carbono previsto.
O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para

determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

Quando utilizada em bombas de insulina externas portáteis, uma parte da dose diária de insulina é perfundida continuamente ("fracção basal"), sendo a fracção restante administrada sob a forma de injecções em bólus, antes das refeições.
Consultar o manual de instruções para obter informações pormenorizadas sobre a bomba perfusora, seu funcionamento e as precauções de segurança necessárias.

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Consequentemente, administram-se cerca de 40 a 60% da dose diária sob a forma de fracção basal, e a fracção restante sob a forma de injecções em bólus antes das refeições.

Substituição por Insuman Infusat

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica- se, por exemplo ao caso da:
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.

- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Infusat pode ser perfundida por via subcutânea. Foi concebida para a utilização no ®Hoechst Infusor e em bombas de insulina ®H Tron. Do mesmo modo, pode ser utilizada em outras bombas de insulina comprovadamente adequadas para esta insulina (ver o manual da bomba). Só devem ser utilizados catéteres de tetrafluoretileno ou polietileno. Insuman Infusat não deve ser utilizada em bombas peristálticas com tubagem de silicone.
A insulina deve sempre ser perfundida sob condições assépticas. Esta operação é facilitada por material especial para as bombas de insulina (p.ex. catéteres, cânulas).
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto, os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Mesmo nos casos de perfusão contínua de insulina por via subcutânea, deve alternar-se o local de punção dentro de uma área de injecção em espaços de tempo regulares (em geral, a cada 1 a 3 dias).

Em caso de avaria da bomba de perfusão, a insulina pode ser extraída para uma seringa e injectada. Dever-se-á no entanto ter presente que a Insuman Infusat é uma insulina altamente concentrada, que contém 100 UI de insulina por ml de solução. Só deverão portanto ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).

Mistura de insulinas

Insuman Infusat NÃO deve ser misturada com outras insulinas.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Infusat só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Infusat, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.
No caso de hipoglicemia, a bomba de insulina deverá ser desligada temporariamente, no mínimo até que o doente tenha recuperado completamente a consciência.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Infusat não deve ser utilizada em bombas peristálticas com tubagem de silicone.
Relativamente às contra-indicações para a utilização de bombas de insulina, ver manual de instruções do aparelho.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

Hiperglicemia

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e estados hiperosmolares podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- a administração de insulina é deficiente (p.ex. devido a uma avaria da bomba).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulina. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Quando os níveis de glicemia são controlados exclusivamente por meio da perfusão contínua de insulina normal (como p.ex. no caso de um tratamento com bombas de insulina externas portáteis), deve considerar-se sempre a possibilidade de uma interrupção da administração de insulinacom descompensação metabólica, caso se manifeste um aumento marcado dos níveis de glicemia. Neste caso, devem verificar-se também a possibilidade de uma avria técnica (bomba, catéter) e determinar, logo que possível, a presença de corpos cetónicos na urina.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes

- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração, avaria da bomba de insulina.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

<u>Avarias da bomba de insulina</u>

Os doentes deverão consultar imediatamente um médico quando se aperceberem de que têm de elevar ou reduzir as doses em bólus ou a freqüência das mesmas para manter os níveis de glicemia desejados. O médico deverá, então, averiguar se este facto resulta de um problema técnico (p.ex. velocidade de perfusão excessiva ou deficiente), ou se tem outra explicação (p.ex. alteração na ingestão de hidratos de carbono).

No caso de obstrução total do cateter da bomba, podem desenvolver-se hipoglicemia, cetoacidose e coma em questão de horas. Sempre que o doente detectar um rápido aumento dos níveis de glicemia que não responde a uma administração em bólus, deve investigar-se a possibilidade de uma obstrução do cateter. Nestes casos, deve chamar-se imediatamente um médico.
Para o caso de uma avaria na bomba, os doentes devem sempre ter à mão material de injecção (seringas ou caneta injectora) e insulina para a injecção subcutânea.
Para maiores pormenores sobre as precauções de segurança no uso de bombas de insulina, queira por favor consultar os respectivos manuais de instruções.

Precauções especiais de utilização

Os doentes que usam uma bomba de insulina devem ser capazes de manejá-lo convenientemente, reconhecer possíveis falhas funcionais e saber agir correctamente nestes casos.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o paciente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento da bomba, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

Hipoglicemia

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas

vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina jamais deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas

- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quem contactar no caso de problemas técnicos.
- a quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogénese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Infusat em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distócia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Infusat nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em consequência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p. ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalemia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa,

se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes, a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes de uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A B01, Insulina humana de acção rápida.

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Insuman Infusat uma insulina de acção breve com rápido início da acção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos de segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. Os ensaios da tolerância local após administração por via subcutânea e intramuscular em coelhos não apresentarem resultados relevantes. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fenol, cloreto de zinco, Trometamol, Poloxamer 171, glicerol, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Infusat, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que as insulinas normais neutras precipitam a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.
Insuman Infusat não deverá ser misturada com outras insulinas.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na solução de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
A insulina transvasada para o reservatório da bomba pode ser utilizada durante 2 semanas.
O conteúdo do frasco em uso é utilizável por um período de 4 semanas.
Recomenda-se anotar no rótulo a data de retirada da primeira dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Infusat ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.
Conservar o frasco em uso a temperaturas não superiores aos + 25°C e guardá-lo na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml (vidro tipo I, incolor) com cápsula (alumínio) com disco vedante inserido (borracha de clorobutilo, tipo I, cinzenta) e tampa removível (polipropileno).
Conteúdo: 10 ml de solução, correspondente a 1000 UI de insulina.
Uma embalagem contém 3 frascos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Insuman Infusat só deverá ser utilizada se a solução tiver consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e sem partículas sólidas visíveis.
Para a utilização em uma bomba, a Insuman Infusat é transvasada para um cartucho esterilizado do sistema. O cartucho só deverá ser utilizado uma única vez.
Antes da utilização, a Insuman Infusat deverá ser conservada à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas.
Eliminar as bolhas de ar antes de iniciar-se a perfusão (ver instruções de uso da bomba).

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Insuman Infusat 100 UI/ml solução para injecção em um cartucho, para a utilização em bombas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Insuman Infusat contém uma solução neutra de insulina. Cada ml de Insuman Infusat contém 100 UI de insulina humana. Cada cartucho contém 3,15 ml, correspondendo a 315 UI de insulina.
Uma UI (Unidade Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.

Para os excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para injecção para bombas de insulina.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes mellitus requerendo insulinoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Princípios

Insuman Infusat foi concebida para a utilização em bombas de insulina externas portáteis. A preparação é especialmente estabilizada, para minimizar a perda de eficácia latente sob as condições de esforços mecânicos e térmicos existentes nestas bombas.
Insuman Infusat é também apropriada para a perfusão contínua de insulina por meio de outras bombas de seringa convencionais.
A insulina humana contida em Insuman Infusat é produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se estirpes K 12 de *Escherichia coli.*

A posologia deve ser estabelecida por um médico de acordo com as necessidades do doente.

Os níveis de glicemia desejados e o esquema posológico devem ser estabelecidos individualmente e adaptados ao regime alimentar do doente, à sua actividade física e aos seus hábitos de vida.
No caso de se desejar níveis de glicemia normais, deve ter-se em consideração o risco de hipoglicemia. Em geral, a insulinoterapia pressupõe uma orientação adequada e um autocontrolo do doente. Em cada caso individual dever-se-á verificar até que ponto o doente é capaz de actuar com responsabilidade própria na insulinoterapia e na monitorização dos níveis de glicemia.

A posologia e a distribuição da dose pelo dia dependem dos resultados das determinações dos níveis de glicemia, bem como do regime de actividade física e da ingestão de hidratos de carbono previsto.

O médico indicará ao doente a frequência e o horário das determinações dos níveis de glicemia, bem como se, quantas vezes e quando devem ser feitos exames de urina para determinar a glucose e os corpos cetónicos. Além disso, recomenda-se verificar regularmente a qualidade da estabilização da diabetes por meio da determinação da hemoglobina glicosada (ver também a secção 4.4).

Na insulinoterapia por via subcutânea dever-se-á ter presente que a absorção da insulina está sujeita a factores fisiológicos e externos (p.ex. irrigação tecidular, actividade física, temperatura).

O doente deverá ser instruído sobre as medidas a tomar, por exemplo, no caso de não poder cumprir o esquema posológico previsto, administrar acidentalmente uma dose excessiva de insulina ou esquecer uma injecção, ou quando teve que omitir uma refeição ou não pôde tomar as refeições no horário previsto.

Dose diária e horário das administrações

Quando utilizada em bombas de insulina externas portáteis, uma parte da dose diária de insulina é perfundida continuamente ("fracção basal"), sendo a fracção restante administrada sob a forma de injecções em bólus, antes das refeições.
Consultar o manual de instruções para obter informações pormenorizadas sobre a bomba perfusora, seu funcionamento e as precauções de segurança necessárias.

A posologia de insulina não é estabelecida segundo regras fixas. As necessidades médias de insulina são, frequentemente, de 0,5 a 1,0 UI por kg de peso corporal e dia. As necessidades metabólicas basais variam entre 40 e 60% das necessidades diárias.
Consequentemente, administram-se cerca de 40 a 60% da dose diária sob a forma de fracção basal, e a fracção restante sob a forma de injecções em bólus antes das refeições.

Substituição por Insuman Infusat

Quando se substitui uma preparação de insulina por uma outra, poderá ser necessária uma readaptação posológica. Isso aplica-se, por exemplo ao caso da
- substituição de uma insulina animal (em especial insulina bovina) por uma insulina humana (causa essencial é uma menor afinidade da insulina humana para os anticorpos insulínicos; pensa-se também que a insulina humana apresenta uma absorção mais rápida a partir do depósito de insulina injectada).
- substituição de uma preparação de insulina humana por uma outra.
- substituição de um regime só com insulina normal por um com uma insulina de acção prolongada.

A necessidade de uma readaptação posológica (p.ex. redução da dose) pode ser inevitável imediatamente após a substituição, mas também pode desenvolver-se lentamente no decorrer de várias semanas.

Após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana, poderá ser necessário reduzir a dose, em particular, nos doentes que
- estavam estabilizados já anteriormente em baixos níveis de glicemia.
- apresentam uma tendência para hipoglicemias.
- necessitavam previamente de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos.

Durante o processo de substituição e nas primeiras semanas subsequentes é imprescindível uma monitorização metabólica particularmente frequente. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de insulina devido à presença de anticorpos insulínicos deve considerar-se a hipótese de efectuar a substituição sob cuidados médicos em condições hospitalares ou equivalentes.

Readaptação posológica secundária

Uma situação metabólica melhorada pode levar a um aumento da sensibilidade à insulina e diminuir as necessidades de insulina. Uma readaptação posológica pode também ser necessária quando, por exemplo,
- ocorrer uma alteração no peso corporal do doente.
- houver uma mudança nos hábitos de vida do doente.

- surgirem outras circunstâncias que podem levar a uma maior susceptibilidade para uma hipoglicemia ou hiperglicemia (ver secção 4.4).

Doenças intercorrentes podem exigir uma alteração da posologia (ver secção 4.4).

Administração

Insuman Infusat em cartuchos pode ser perfundida por via subcutânea. Foi concebida para a utilização no ®Hoechst Infusor e em bombas de insulina ®H-Tron. Do mesmo modo, pode ser utilizada em outras bombas de insulina comprovadamente adequadas para esta insulina e este tipo de cartucho (ver o manual da bomba). Só devem ser utilizados catéteres de tetrafluoretileno ou polietileno.
A insulina deve ser sempre perfundida sob condições assépticas. Esta operação é facilitada por material especial para as bombas de insulina (p.ex. catéteres, cânulas).
A insulina não exerce uma acção hipoglicemiante suficiente quando administrada por via oral.

A absorção de insulina e consequentemente a acção hipoglicemiante de uma dose podem variar em função da área de injecção (p.ex. a parede abdominal em relação à coxa). Portanto os doentes só devem mudar a área de injecção após consultarem o seu médico.
Mesmo nos casos de perfusão contínua de insulina por via subcutânea, deve alternar-se o local de punção dentro de uma área de injecção em espaços de tempo regulares (em geral, a cada 1 a 3 dias).

Em caso de avaria da bomba de perfusão, a insulina pode ser extraída para uma seringa e injectada. Dever-se-á no entanto ter presente que a Insuman Infusat é uma insulina altamente concentrada, que contém 100 UI de insulina por ml de solução. Só deverão portanto ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml).

Mistura de insulinas

Insuman Infusat NÃO deve ser misturada com outras insulinas.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Todavia, há casos em que não se dispõe de uma preparação de insulina alternativa, ou que seja melhor tolerada, e não é possível dispensar inteiramente a administração de insulina. Nestes casos, a administração de Insuman Infusat só deverá prosseguir sob rigorosa vigilância e, se necessário, com um tratamento anti-alérgico concomitante.
No caso de se readaptar doentes com uma alergia à insulina de origem animal à Insuman Infusat, deve tomar-se em consideração a possibilidade de reacções imunológicas cruzadas entre a insulina humana e a de origem animal. Consequentemente, no caso de alergia à insulina de origem animal recomenda-se a realização de um teste intradérmico antes da readaptação.

A insulina não deverá ser administrada no caso de hipoglicemia manifesta ou iminente.
No caso de hipoglicemia, a bomba de insulina deverá ser desligada temporariamente, no mínimo até que o doente tenha recuperado completamente a consciência.

Um controle rigoroso da glicemia com maior risco de hipoglicemia pode ser contra indicado no caso de doentes com estenoses significativas das artérias coronárias ou dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro (risco de complicações hipoglicémicas cardíacas ou cerebrais), bem como em doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratada com laser (risco de amaurose devido a uma hipoglicemia).

Insuman Infusat não deve ser utilizada em bombas peristálticas com tubagem de silicone.
Relativamente às contra-indicações para a utilização de bombas de insulina, ver manual de instruções do aparelho.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

Hiperglicemia

Um aumento dos níveis de glicemia, uma hiperglicemia, uma cetoacidose e uma hiperosmolaridade podem manifestar-se, por exemplo, quando
- a dose de insulina é muito baixa em relação à ingestão de hidratos de carbono.
- a insulina perde em eficácia (p.ex. devido a uma conservação incorrecta).
- a administração de insulina é deficiente (p.ex. devido a uma avaria da bomba).
- houve diminuição da actividade física.
- ocorre uma redução da sensibilidade à insulina devido a *stress* físico ou emocional, (p.ex. no caso de traumatismos, cirurgias, infecções febris ou outras doenças).
- administração concomitante de medicamentos com acção hiperglicemiante.

Os sintomas de um desiquilíbrio metabólico hiperglicémico são entre outros sede, poliúria, glicosúria, cetonúria, fadiga, pele seca, rubor facial, anorexia, hipotensão e taquicardia. Deve considerar-se a hipótese de uma cetoacidose concomitante, em particular no caso de sintomas como vómitos, dor abdominal, respiração rápida profunda, sonolência e coma. Uma hiperglicemia e cetoacidose graves podem tornar-se potencialmente fatais.
Uma cetoacidose pode desenvolver-se no decorrer de horas até dias, em função da biodisponibilidade de insulin. Logo que se manifestarem sintomas de uma hiperglicemia ou cetoacidose, deve proceder-se à determinação dos níveis de glicemia e dos corpos cetónicos na urina, tomando-se de imediato, se necessário, medidas terapêuticas adequadas.

Quando os níveis de glicemia são controlados exclusivamente por meio da perfusão contínua de insulina normal (como p.ex. no caso de um tratamento com bombas de insulina externas portáteis), deve considerar-se sempre a possibilidade de uma interrupção da administração de insulinacom descompensação metabólica, caso se manifeste um aumento marcado dos níveis de glicemia. Neste caso, devem verificar-se também a possibilidade de uma avria técnica (bomba, catéter) e determinar, logo que possível, a presença de corpos cetónicos na urina.

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de insulina exceder as necessidades.

Possíveis sintomas de uma neuroglicopenia são, por exemplo, cefaleias, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, agressividade, perturbações da concentração, diminuição da capacidade de reacção, disposição depressiva, confusão mental, perturbações da fala, afasia, perturbações visuais, tremor, paresias, perturbações sensoriais, formigueiro e dormência na região peribucal, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, delírio, convulsões cerebrais, sonolência, perda de consciência até o coma, respiração superficial, bradicardia. O quadro clínico de uma hipoglicemia grave pode ser idêntico ao de um ataque de apoplexia. Muitos doentes bem controlados podem ter episódios de hipoglicemia ligeiros sem apresentarem sintomas marcantes de neuroglicopenia.
Em muitos doentes, os sinais e sintomas de uma neuroglicopenia são precedidos de sinais de uma contra-regulação adrenérgica. Em geral, esta contra-regulação e os seus sintomas são tanto mais acentuados, quanto mais intensa e rápida fôr a queda dos níveis de glicemia. Estes sintomas incluem sudação, pele fria e húmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina do peito e arritmias cardíacas.

As hipoglicemias graves, especialmente quando são recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias graves ou persistentes podem ser potencialmente fatais.

Os sinais de alerta da hipoglicemia podem manifestar-se sob forma modificada, ser menos intensos ou ausentes

- a seguir a uma hipoglicemia precedente.
- em doentes, cujo controle da glicemia foi marcadamente melhorado, p.ex. por meio de insulinoterapia intensificada (ver também 'Precauções especiais de utilização').
- quando a hipoglicemia evolui lentamente.
- em doentes mais idosos.
- na presença de uma neuropatia autónoma.
- em doentes há muito tempo diabéticos.
- em doentes com doenças psiquiátricas.
- no tratamento concomitante com certos outros medicamentos (ver secção 4.5).

No caso de valores de hemoglobina glicosada normais ou mesmo reduzidos dever-se-á considerar a hipótese de se manifestarem hipoglicemias recorrentes não identificadas, especialmente nocturnas.

O risco de hipoglicemia é elevado:
- no início da terapêutica.
- a seguir à substituição por uma outra preparação de insulina.
- nos doentes próximos de um controlo normoglicémico.
- nos doentes com intensas variações da glicemia.

Os doentes com hipoglicemias graves na anamnese também apresentam a probabilidade aumentada de manifestação de hipoglicemia.

Um grande número de factores pode intensificar a susceptibilidade a hipoglicemias, entre os quais se incluem:
- esquemas posológicos de insulina inadequados, doses excessivas, erros na administração, avaria da bomba de insulina.
- falta de cooperação do doente (especialmente nos mais idosos: incapacidade de cooperar).
- omissão de refeições, alterações no regime alimentar.
- vómitos, diarreia.
- consumo de bebidas alcoólicas (razão: redução da gliconeogénese), nomeadamente associado a carência alimentar.
- esforço físico extraordinário, mais intenso ou prolongado.
- ausência ou redução da percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia.
- aumento da sensibilidade à insulina, p.ex. no caso da supressão de factores de *stress*.
- insuficiência renal (razão: menores necessidades de insulina devido a uma metabolização menos intensa da insulina). Nos doentes mais idosos, uma deterioração progressiva da função renal pode induzir uma redução contínua das necessidades de insulina.
- insuficiência hepática grave (razão: menor capacidade de gliconeogénese, menor metabolização de insulina com menores necessidades de insulina).
- certas patologias não compensadas do sistema endócrino, que interferem no metabolismo de hidratos de carbono ou na contra-regulação da hipoglicemia (como p.ex. no hipotiroidismo e na insuficiência supra-renal ou hipofisária anterior).
- administração concomitante de outros medicamentos com acção hipoglicemiante.
- troca da área de injecção (razão: diferenças de absorção de insulina).

A existência destes factores pode requerer uma monitorização especialmente rigorosa e uma adequação da posologia.

Normalmente, uma hipoglicemia pode ser corrigida por meio da ingestão imediata de hidratos de carbono. A fim de viabilizar as primeiras medidas terapêuticas, o doente deverá sempre trazer consigo um mínimo de 20 gramas de glucose.

<u>Avarias da bomba de insulina</u>

Os doentes deverão consultar imediatamente um médico quando se aperceberem de que têm de elevar ou reduzir as doses em bólus ou a freqüência das mesmas para manter os níveis de glicemia desejados. O médico deverá, então, averiguar se este facto resulta de um problema técnico (p.ex. velocidade de perfusão excessiva ou deficiente), ou se tem outra explicação (p.ex. alteração na ingestão de hidratos de carbono).

No caso de obstrução total do cateter da bomba, podem desenvolver-se hipoglicemia, cetoacidose e coma em questão de horas. Sempre que o doente detectar um rápido aumento dos níveis de glicemia que não responde a uma administração em bólus, deve investigar-se a possibilidade de uma obstrução do cateter. Nestes casos, deve chamar-se imediatamente um médico.
Para o caso de uma avaria na bomba, os doentes devem sempre ter à mão material de injecção (seringas ou caneta injectora) e insulina para a injecção subcutânea.
Para maiores pormenores sobre as precauções de segurança no uso de bombas de insulina, queira por favor consultar os respectivos manuais de instruções.

Precauções especiais de utilização

Os doentes que usam uma bomba de insulina devem ser capazes de manejá-lo convenientemente, reconhecer possíveis falhas funcionais e saber agir correctamente nestes casos.
A insulinoterapia requer uma atenção permanente relativamente à possibilidade de ocorrer uma hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente e seus familiares devem saber quais as medidas a adoptar no caso de uma hiperglicemia ou hipoglicemia suposta ou efectiva, e quando deve ser chamado um médico.
Antes de se proceder a uma alteração posológica no caso de deficiências na estabilização metabólica óptima ou de o patiente apresentar tendência para episódios hiperglicémicos ou hipoglicémicos, é essencial rever os locais de injecção, a técnica de injecção, o manejo e o funcionamento da bomba, os hábitos alimentares do doente, bem como todos os outros factores que poderiam agravar uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.

Hipoglicemia

Os doentes em que se obteve uma nítida melhoria da situação metabólica (p.ex. através de uma insulinoterapia intensificada), podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta da hipoglicemia. Isto deve-se ao facto de que a queda comparativamente pequena da glicemia, que nesses doentes pode ser suficiente para desencadear a hipoglicemia, muitas vezes provoca apenas uma fraca contra-regulação adrenérgica. Por isso estes doentes podem sofrer hipoglicemias graves com perda da consciência, sem o perceberem tão cedo e tão claramente como antes, e sem terem a oportunidade de adoptar as medidas terapêuticas necessárias.

Os doentes deverão ser devidamente esclarecidos e treinados regularmente na percepção dos sintomas de alerta e na adopção das medidas terapêuticas necessárias. Os doentes com sintomas de alerta adrenérgicos fracos ou ausentes devem ser treinados na percepção precoce de sintomas de neuroglicopenia. Em muitos doentes incapazes de reconhecer com segurança os seus sintomas de alerta, autocontrolos de glicemia rigorosos podem ser suficientes para reduzir o risco de hipoglicemia. Em alguns doentes, todavia, pode ser conveniente um controlo menos rigoroso dos níveis de glicemia. Podendo ser necessárias para estes doentes mudanças nos hábitos de vida (p.ex. prevenção de situações de risco próprio ou alheio).

Retinopatia diabética

Nos doentes com retinopatia diabética recomenda-se evitar uma normalização abrupta da situação metabólica. Caso contrário, existe o risco de um agravamento transitório da retinopatia. Ver também secção 4.3.

Doenças intercorrentes

As doenças intercorrentes requerem uma monitorização metabólica intensificada. Em muitos casos, são indicados exames de urina para determinação de corpos cetónicos, sendo muitas

vezes necessária uma readaptação da posologia insulínica. Muitas vezes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ingestão de hidratos de carbono deve estar assegurada mesmo que o doente coma só pouco, não consiga comer, tenha vómitos etc. A administração de insulina jamais deve ser totalmente suprimida.
Os doentes deverão informar o médico assistente relativamente a tais doenças intercorrentes. Também todos os outros médicos que o doente consultar deverão ser informados de que o doente é diabético e como a diabetes está a ser tratada.

Viagens

Antes de iniciar uma viagem, deverão ser esclarecidas todas as questões relacionadas com a terapêutica da diabetes, nomeadamente as relativas

- à quantidade de insulina a levar, à disponibilidade das preparações de insulina requeridas no país de destino, à conservação da insulina.
- à quem contactar no caso de problemas técnicos.
- a quantidade de material para a monitorização metabólica e de injecção a levar.
- à posologia de insulina durante a viagem, alteração de acordo com diferentes fusos horários.
- à eventualidade de novos riscos para a saúde.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de determinados medicamentos pode potenciar a redução dos níveis de glicemia e a susceptibilidade para hipoglicemias, requerendo uma readaptação da dose. Entre estes medicamentos incluem-se:
outros medicamentos antidiabéticos orais (nos diabéticos do tipo II); inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, como p.ex. ácido para-aminossalicílico (nomeadamente em altas doses; mas hiperglicemiante na faixa posológica tóxica); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores de monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Outros medicamentos podem atenuar o efeito hipoglicemiante da insulina e intensificar a tendência para hiperglicemias. Também nestes casos poderá ser necessária uma readaptação da dose de insulina. Entre estes medicamentos incluem-se:
ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticosteróides; danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (incluindo fenolftaleína) após uso prolongado (por causa de uma redução dos níveis de potássio sérico); ácido nicotínico em altas doses; estrogénios e progesteronas; fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

A clonidina, a reserpina e os sais de lítio tanto podem potenciar como atenuar o efeito da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, por vezes seguida de uma hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores reduzem a tolerância à glucose, podendo por isso provocar nos diabéticos uma deterioração da situação metabólica. Além disso, os beta-bloqueadores aumentam o risco de hipoglicemia (razão: redução da contra-regulação).

Sob o efeito de simpaticolíticos, tais como os beta-bloqueadores, a clonidina, a guanetidina e a reserpina, pode manifestar-se uma redução ou ausência dos sintomas da contra-regulação adrenérgica.

O álcool pode provocar um aumento dos níveis de glicemia. Por esse motivo, quantidades maiores de bebidas alcoólicas podem prejudicar a gluconeogenese e aumentar, assim, o risco de hipoglicemias. Deve se também ter em consideração o teor de hidratos de carbono das bebidas alcoólicas.

4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

Gravidez

Não há experiência com o uso de Insuman Infusat em mulheres grávidas.

O não tratamento da *diabetes mellitus* durante a gravidez accareta riscos para o desenvolvimento intra-uterino. Dever-se-á portanto prosseguir a terapêutica da diabetes durante a gravidez.

A insulina não atravessa a barreira placentária. Tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia reforçam o risco de malformações e morte no útero. A hiperglicemia reforça o risco de macrossomia (levando mais tarde a um maior risco de distó cia). Por isso considera-se essencial, durante todo o período da gestação, uma estabilização da glicemia e um controlo metabólico particularmente meticulosos; além disso, as doentes deverão informar o médico assistente se estão grávidas ou se pretendem engravidar.

As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez, requerendo uma readaptação posológica. As necessidades diminuem durante o primeiro trimestre da gestação, aumentando nos períodos subsequentes (geralmente a partir do segundo trimestre). Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina caem rapidamente (maior risco de hipoglicemia!).

Aleitamento

Não existem quaisquer restrições ao uso de Insuman Infusat nas mulheres que amamentam. Pode ser necessário readaptar a sua dose de insulina e a dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipoglicemia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou da utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser aconselhados a adoptar medidas de precaução para evitar hipoglicemias no caso da condução de viaturas. Isso é particularmente importante nos doentes com episódios de hipoglicemia frequentes ou percepção diminuída ou ausente de sintomas de alerta de hipoglicemia. Nestes casos dever-se-á ponderar da conveniência de se conduzir uma viatura.

4.8 Efeitos indesejáveis

Hipoglicemia

Uma hipoglicemia pode desenvolver-se, caso a dose de insulina administrada exceda as necessidades. Ver secção 4.4.

Perturbações visuais

Uma alteração marcada do controlo da glicemia pode causar perturbações visuais transitórias devido a uma alteração transitória da turgescência e, consequentemente, do índice de refracção do cristalino em função da situação glicémica.
Uma normalização abrupta da glicemia pode implicar um agravamento transitório de uma retinopatia. Nos doentes com retinopatia proliferativa, particularmente quando a mesma não foi tratada com laser, ataques de hipoglicemia graves podem causar amaurose.

Lipo-hipertrofia, lipoatrofia

Na área de injecção pode manifestar-se uma lipo-hipertrofia em conseqüência do efeito lipogénico local ou uma lipoatrofia devido a reacções inflamatórias crónicas localizadas. Em ambos os casos, pode verificar-se uma absorção retardada de insulina na área afectada. A troca constante do local de injecção na respectiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reacções.

Reacções de hipersensibilidade

No local de injecção podem manifestar-se ligeiros rubores transitórios inespecíficos. Em casos raros ocorrem reacções de hipersensibilidade locais do tipo imediato ou retardado (p.ex. reacções Arthus) à insulina ou a um dos excipientes. Estas reacções podem manifestar-se sob a forma de prurido localizado, máculas, rubor, endurecimento ou intensa dor anormal no local de injecção, mas também sob a forma de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Estas reacções de hipersensibilidade podem também alastrar para os arredores do local de injecção.
As reacções de hipersensibilidade generalizadas do tipo imediato à insulina ou a um dos excipientes são muito raras. Podem manifestar-se associadas p.ex. a reacções cutâneas sistémicas, angioedema, broncoespasmo, uma queda da pressão arterial e choque, e ser potencialmente fatais. Se ocorrerem tais reacções, é necessário mudar a preparação de insulina ou proceder a uma dessensibilização (ver também secção 4.3).

Outras reacções

A administração de insulina pode desencadear a formação de anticorpos insulínicos. Em casos raros, a presença destes anticorpos insulínicos requer a readaptação da dose de insulina, a fim de corrigir uma tendência para hiperglicemias ou hipoglicemias.
A insulina pode provocar uma retenção de sódio e edemas, nomeadamente quando uma estabilização metabólica anteriormente deficiente é melhorada mediante a intensificação da insulinoterapia.
Uma hipocalémia (com complicações cardíacas, por exemplo) ou um edema cerebral podem desenvolver-se em consequência de uma redução aguda mais intensa dos níveis de glicemia (p.ex. durante o tratamento de uma cetoacidose ou de um estado hiperglicémico-hiperosmolar).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem de insulina pode causar uma hipoglicemia grave, por vezes de longa duração e potencialmente fatal.

Medidas

Os doentes que ainda estão conscientes tomam imediatamente 10 a 20 gramas de glucose (ou uma quantidade equivalente de um outro açúcar), repetindo esta medida, se necessário, de 20 em 20 minutos aproximadamente. Adicionalmente, administram-se hidratos de carbono de acção prolongada.
Se o doente está inconsciente, administra-se 1 mg de glucagon por via intramuscular. Em comparação com o benefício esperado, o risco da aplicação de glucagon não é relevante, mesmo se a hipoglicemia for incerta. Desaconselha-se a aplicação de glucagon, todavia, após um consumo excessivo de álcool (não é de se esperar um efeito suficiente).
Alternativamente ao glucagon ou quando a hipoglicemia não puder ser imediatamente controlada pela administração de glucagon, administram-se aos adultos por via endovenosa,

se necessário repetidas vezes 20 a 30 ml de uma solução de glucose de 30 até 50%. Às crianças administra-se uma quantidade menor em função do peso corporal.

No caso de hipoglicemias graves ou persistentes a seguir à injecção de glucagon e/ou à administração aguda de glucose, regra geral é necessário assegurar por meio da perfusão de uma solução de glucose em baixa concentração (sob monitorização dos níveis de glicemia), a prevenção de uma hipoglicemia recidivante. Adicionalmente, pode repetir-se a administração de glucagon (por via intramuscular ou subcutânea). Nas crianças de tenra idade a glucose deve ser administrada com extrema precaução e sob monitorização rigorosa da glicemia, dado o risco potencial de hiperglicemias perigosas.
Depois de o doente retomar a consciência, administram-se por via oral hidratos de carbono de acção prolongada, para prevenir uma hipoglicemia recidivante.

O doente deverá ser monitorizado rigorosamente até que se encontre fora de perigo. Dever-se-á ter presente que a hipoglicemia pode recidivar após uma recuperação inicial, e que os sintomas de alerta subjacentes a uma hipoglicemia consecutiva podem manifestar-se alterados, atenuados ou estar ausentes.
Eventualmente é necessária uma hospitalização, também como medida preventiva. Do mesmo modo, podem ser necessárias uma monitorização e terapêutica em unidade de tratamento intensivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antidiabético. Código ATC: A10A B01, Insulina humana de acção rápida.

A insulina
- reduz os níveis de glicemia e provoca um aumento dos efeitos anabólicos e uma diminuição dos efeitos catabólicos.
- aumenta o transporte de glucose para as células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glucogenólise e a gluconeogénese.
- aumenta a lipogénese no fígado e nos tecidos adiposos e inibe a lipólise.
- aumenta a assimilação de aminoácidos nas células e promove a síntese de proteínas.
- promove a assimilação de potássio nas células.

Insuman Infusat uma insulina de acção breve com rápido início da acção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos indivíduos metabolicamente saudáveis, a semi-vida sérica da insulina é de 4 a 6 minutos aproximadamente, sendo mais prolongada no caso de insuficiência renal grave. Todavia, deve salientar-se que as propriedades farmacocinéticas da insulina não reflectem a sua acção metabólica.

5.3 Dados pré-clínicos e segurança

Estudou-se a toxicidade aguda após administração por via subcutânea em ratos. Não foram observados indícios de efeitos tóxicos. Os ensaios da tolerância local após administração por via subcutânea e intramuscular em coelhos não apresentarem resultados relevantes. No estudo dos efeitos farmacodinâmicos após administração por via subcutânea em coelhos e cães manifestaram-se as reacções hipoglicémicas esperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fenol, cloreto de zinco, Trometamol, Poloxamer 171, glicerol, ácido clorídrico, água para injecção.

6.2 Incompatibilidades

Insuman Infusat, como todas as preparações de insulina, não deve ser misturada com soluções que contêm agentes redutores, tais como tióis e sulfitos. Também, dever-se-á ter presente que as insulinas normais neutras precipitam a valores do pH 4,5 a 6,5, aproximadamente.
Insuman Infusat não deverá ser misturada com outras insulinas.
Recomenda-se cuidado para evitar a introdução de álcool ou outros desinfectantes na solução de insulina.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Os cartuchos em uso são utilizáveis por um período de 2 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar Insuman Infusat ao abrigo da luz directa. Conservar entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser congelada; evitar o contacto com o congelador ou acumuladores de frio.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho de 3,15 ml (vidro tipo I, incolor) com êmbolo (mistura de borracha de clorobutilo e borracha natural, tipo I, cinzenta), cápsula (alumínio) disco vedante (perfurado, borracha de bromobutilo, tipo I, preta), peça cónica Luer (polietileno, incolor) e tampa Luer (polietileno, incolor). Conteúdo: 3,15 ml de solução, correspondente a 315 UI de insulina.
Uma embalagem contém 5 cartuchos.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação (se adequado)

Insuman Infusat só deverá ser utilizada se a solução tiver consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e sem partículas sólidas visíveis.
Antes da utilização, a Insuman Infusat deverá ser conservada à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas.
Eliminar as bolhas de ar antes de iniciar-se a perfusão (ver instruções de uso da bomba).

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II
TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO

Fabricante responsável pela substância activa

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
Brüningstraβe 50
D-65926 Frankfurt/Main, Alemanha

Fabricante responsável pela libertação do lote

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
Brüningstraβe 50
D-65926 Frankfurt/Main, Alemanha

Autorização de fabrico emitida em 20 de Julho de 1994, por Regierungspräsidium, Luisenplatz 2,
D-64278 Darmstadt, Alemanha.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

Nos Estados-Membros onde Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, ou quaisquer outras entidades pertencentes ao mesmo grupo industrial farmacêutico que a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, detém autorizações de introdução no mercado para insulinas semi-sintéticas, cada caixa azul deverá indicar claramente que essa insulina humana recombinante (Insuman) substitui a insulina semi-sintética correspondente. Todas as instruções deverão indicar claramente a denominação comercial do produto substituído pela insulina humana recombinante (Insuman). A indicação dessas instruções deverá cessar um ano após a data de comercialização do primeiro lote de insulina humana recombinante (Insuman).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Texto para embalagem exterior

Insuman Rapid 100 UI/ml
Solução para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 5 ml de solução

Insulina de acção curta com rápido início da acção

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), m-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.

A solução para injecção deve estar sempre límpida e incolor.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Rapid 100 UI/ml
Solução para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 5 ml de solução

Insulina de acção curta com rápido início da acção

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), m-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.

A solução para injecção deve estar sempre límpida e incolor.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Rapid 100 UI/ml
Solução para injecção em um frasco

Insulina humana

5 ml de solução

Para uso por via s.c. ou i.m.

Conservar entre +2°C e +8°C., Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Rapid 100 UI/ml
Solução para injecção em um cartucho

Insulina humana

5 cartuchos contendo cada 3 ml de solução

Insulina de acção curta com rápido início da acção

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), de m-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular, para a utilização com a ®OptiPen.

A solução para injecçãodeve estar sempre límpida e incolor.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Uma vez em uso (caneta) os cartuchos podem ser conservadoas à temperatura ambiente.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Rapid 100 UI/ml
Solução para injecção em um cartucho

Insulina humana

3 ml de solução

Para uso por via s.c. ou i.m.

Conservarentre +2°C e +8°C., Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Rapid 40 UI/ml
Solução para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 10 ml de solução

Insulina de acção curta com rápido início da acção

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), m-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A solução para injecção deve estar sempre límpida e incolor.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Rapid 40 UI/ml
Solução para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 10 ml de solução

Insulina de acção curta com rápido início da acção

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), m-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A solução para injecção deve estar sempre límpida e incolor.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Rapid 40 UI/ml
Solução para injecção em um frasco

Insulina humana

10 ml de solução

Para uso por via s.c. ou i.m.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Basal 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 5 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Basal 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 5 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Basal 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Basal 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

5 cartuchos contendo cada 3 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular, para a utilização com a ®OptiPen.

A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência balançando o cartucho ou a caneta injectora lentamente com movimento oscilante.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Uma vez em uso (caneta) os cartuchos podem ser conservados à temperatura ambiente.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Basal 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

3 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Basal 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 10 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual.

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Basal 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 10 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Basal 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

10 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 15 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 5 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 15 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 5 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.

A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 15 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 15 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

5 cartuchos contendo cada 3 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular, para a utilização com a ®OptiPen.

A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência balançando o cartucho ou a caneta injectora lentamente com movimento oscilante.

Conservarentre +2°C e +8°C. Não congelar.

Uma vez em uso (caneta) os cartuchos podem ser conservados à temperatura ambiente.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso..

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 15 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

3 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 15 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 10 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.

A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 15 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 10 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 15 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

10 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 25 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 5 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 25 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 5 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 25 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasxo

Insulina humana

5 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 25 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

5 cartuchos contendo cada 3 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular, para a utilização com a ®OptiPen.

A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência balançando o cartucho ou a caneta injectora lentamente com movimento oscilante.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Uma vez em uso (caneta) os cartuchos podem ser conservados à temperatura ambiente.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 25 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

3 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 25 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 10 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 25 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 10 ml de suspensão

Insulina de acção prolongada com início da acção gradual

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 25 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

10 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 50 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 5 ml de suspensão

Insulina de acção intermédia com rápido início da acção

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 50 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 5 ml de suspensão

Insulina de acção intermédia com rápido início da acção

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 50 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 50 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

5 cartuchos contendo cada 3 ml de suspensão

Insulina de acção intermédia com rápido início da acção

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular, para a utilização com a ®OptiPen.

A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência balançando o cartucho ou a caneta injectora lentamente com movimento oscilante.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Uma vez em uso (caneta) os cartuchospodem ser conservados à temperatura ambiente.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 50 100 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

3 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 50 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

1 frasco com 10 ml de suspensão

Insulina de acção intermédia com rápido início da acção

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para embalagem exterior

Insuman Comb 50 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um frasco

Insulina humana

5 frascos contendo cada 10 ml de suspensão

Insulina de acção intermédia com rápido início da acção .

1 ml contém:
40 UI de insulina humana (1,4 mg/ml), sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
A insulina deve ser cuidadosamente misturada antes de usar, de preferência rolando lentamente o frasco para injectáveis entre as mãos.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Comb 50 40 UI/ml
Suspensão para injecção em um cartucho

Insulina humana

10 ml de suspensão

Para uso por via s.c. ou i.m.

Misturar bem antes de usar!

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Infusat 100 UI/ml
Solução para injecção em um frasco, para a utilização em bombas

Insulina humana

3 frascos contendo cada 10 ml de solução

Solução para a utilização em bombas de insulina apropriados para insulinas contendo 100 UI/ml.

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), fenol, cloreto de zinco, trometamol, glicerol, poloxamero 171, ácido clorídrico, água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
Usar apenas soluções límpidas e incolores.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Infusat 100 UI/ml
Solução para injecção em um frasco, para a utilização em bombas

Insulina humana

10 ml de solução

Solução para a utilização em bombas de insulina apropriados para insulinas contendo 100 UI/ml.

Para uso por via s.c. ou i.m.

Usar apenas soluções límpidas e incolores.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

Texto para embalagem exterior

Insuman Infusat 100 UI/ml
Solução para injecção em um cartucho, para a utilização em bombas

Insulina humana

5 cartuchos contendo cada 3,15 ml de solução

Solução para a utilização em bombas de insulina apropriados para insulinas contendo 100 UI/ml.

1 ml contém:
100 UI de insulina humana (3,5 mg/ml), fenol, cloreto de zinco, trometamol, glicerol, poloxamero 171, ácido clorídrico , água para injecção.

Para uso por via subcutânea ou intramuscular.
Usar apenas soluções límpidas e incolores.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Manter fora do alcance das crianças. Ler o folheto informativo incluso.

Medicamento sujeito a receita médica EU/0/00/000

Lote nº. Válido até:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha

Texto para rótulo

Insuman Infusat 100 UI/ml
Solução para injecção em um cartucho, para a utilização em bombas

Insulina humana

3,15 ml de solução

Solução para a utilização em bombas de insulina apropriados para insulinas contendo 100 UI/ml.

Para uso por via s.c. ou i.m.

Usar apenas soluções límpidas e incolores.

Conservar entre +2°C e +8°C. Não congelar.

Lote nº. Válido até:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Rapid 100 UI/ml solução para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): M-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Rapid é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Rapid é uma preparação de insulina de acção curtacom um início de acção rápido.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Rapid é uma solução para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Rapid?)

Insuman Rapid é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada a Insuman Rapid?)

Insuman Rapid é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar a Insuman Rapid?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Rapid ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre quais as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não utilize Insuman Rapid em bombas de insulina. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos. Não a utilize, igualmente, em bombas peristálticas com tubagem de silicone.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Rapid receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose grave. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas de hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.

- estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas de hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença, como o hipotiroidismo. O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

  Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias),

dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.
Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou já tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia que, de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia ?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.
2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.

Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto, e tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Rapid na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES SOBRE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Rapid)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Rapid é injectada sob a pele, 15 a 20 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Rapid contém 100 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.
- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Rapid pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização nas bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia primeiro a Insuman Rapid para a seringa antes da outra insulina. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa contra a insulina), mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Rapid após expiraçâo do prazo de validade. Insuman Rapid deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Rapid portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.
- Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ouaquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Insuman Rapid só deverá ser utilizada se a solução tiver consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e não tiver partículas sólidas visíveis.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Rapid 100 UI/ml solução para injecção em um cartucho
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): M-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Rapid é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Rapid é uma preparação de insulina de acção curta com um início de acção rápido.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Rapid é uma solução para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Insuman Rapid é fornecida em cartuchos para a utilização na ®OptiPen (uma caneta injectora). Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina. Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Rapid?)

Insuman Rapid é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Rapid?)

Insuman Rapid é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo nao produz insulina suficiente para controlar o nível der acuar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Rapid?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Rapid ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não utilize Insuman Rapid em bombas de insulina. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos. Não a utilize, igualmente, em bombas peristálticas com tubagem de silicone.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Rapid receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - quando a caneta injectora (OptiPen) não funciona devidamente
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia que, de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia ?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

8.7 Problemas com a OptiPen

Quem utiliza um dispositivo para a administração de insulina (como a OptiPen, por exemplo), deve ter igualmente à disposição insulina, seringas e agulhas para o caso de ter problemas com o dispositivo. Se necessário, poderá extrair insulina do cartucho para uma seringa, a fim de proceder à injecção. Tenha no entanto presente que a insulina contida no cartucho tem uma concentração de 100 UI por ml e utilize apenas as seringas apropriadas para essa concentração de insulina (100 UI por ml).

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto, e tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Rapidna mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.

- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Rapid)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Rapid é injectada sob a pele, 15 a 20 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Rapid em cartuchos foi desenvolvida para utilizar na caneta injectora OptiPen. Familiarize-se com o manejo da OptiPen, aprenda a reconhecer possíveis avarias e saiba quais as medidas a adoptar nesse caso.

- Recomenda-se manter o cartucho à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas antes de o colocar na OptiPen.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.
  Não volte a utilizar os cartuchos vazios. Os cartuchos vazios não devem ser recarregados.
  Não injecte qualquer outra insulina no cartucho.

12.2 Erros de posologia
(Se se injectou demasiada insulina ou se se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **se injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, sempre deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS

(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, induração ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa contra a insulina), mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no cartucho. Não utilize Insuman Rapid após expiração do prazo de validade. Insuman Rapid deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada Não coloque a Insuman Rapid portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os cartuchos colocados na OptiPen (em uso) ou retirados (durante um breve período) do frigorífico para serem transportados como reserva podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o cartucho for guardado nas condições mencionadas, o seu prazo de validade é de 4 semanas.
  Os cartuchos em uso (colocados na OptiPen) não devem ser guardados no frigorífico.

- Insuman Rapid só deverá ser utilizada se a solução tiver uma consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e não tiver partículas sólidas visíveis.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Rapid 40 UI/ml solução para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (40 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): M-cresol, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Rapid é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Rapid é uma preparação de insulina de acção curta com um início de acção rápido.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Rapid é uma solução para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Rapid?)

Insuman Rapid é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada a Insuman Rapid?)

Insuman Rapid é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar a Insuman Rapid?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.
- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Rapid ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre quais as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não utilize Insuman Rapid em bombas de insulina. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos. Não a utilize, igualmente, em bombas peristálticas com tubagem de silicone.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Rapid receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose grave. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deveráconsultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas de hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.

- estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas de hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença, como o hipotiroidismo. O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

  Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias),

dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou já tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia que, de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia ?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.
2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensia; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina;

per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto, e tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Rapid na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES SOBRE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Rapid)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Rapid é injectada sob a pele, 15 a 20 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Rapid contém 40 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.
- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Rapid pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização nas bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia primeiro a Insuman Rapid para a seringa antes da outra insulina. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa contra a insulina), mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Rapid após expiração do prazo de validade. Insuman Rapid deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Rapid portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Insuman Rapid só deverá ser utilizada, se a solução tiver consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e não tiver partículas sólidas visíveis.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Basal 100 UI/ml suspensão para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Basal é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Basal é uma preparação de acção prolongada com um início de acção gradual.
Em Insuman Basal, a insulina apresenta-se na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Basal é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Basal?)

Insuman Basal é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Basal?)

Insuman Basal é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Basal?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Basal ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, simplesmente interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Basal numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Basal receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros

uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

- Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de níveis baixos de açúcar no cérebro.

- Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

  Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou outros medicamentos específicos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes

artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.

Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

  Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina;

isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Basal na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração (Dose, horário e forma de administração de Insuman Basal)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.

Em geral, a Insuman Basal é injectada sob a pele, 45 a 60 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar examesde urina.

- **Insuman Basal não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Basal contém 100 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- A insulina deve ser bem misturada, imediatamente antes de cada injecção. Para esse efeito, deve rolar-se o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos. Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Basal pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização e bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia a outra insulina para a seringa antes da Insuman Basal. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Basal após expiração do prazo de validade. Insuman Basal deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Basal portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados à uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um frasco novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um frasco novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DA REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Basal 100 UI/ml suspensão para injecção em um cartucho
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Basal é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Basal é uma preparação de insulina de acção prolongada com um início de acção gradual.
Em Insuman Basal, a insulina apresenta-se na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Basal é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
É fornecida em cartuchos para a utilização na ®OptiPen (uma caneta injectora). Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina. Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Basal?)

Insuman Basal é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamentoé a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Basal?)

Insuman Basal é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Basal?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Basal ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Basal numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Basal receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - quando a caneta injectora (OptiPen) não funciona devidamente.
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

8.7 Problemas com a OptiPen

Quem utiliza um dispositivo para a administração de insulina (como a OptiPen, por exemplo), deve ter igualmente à disposição insulina, seringas e agulhas para o caso de ter problemas com o dispositivo. Se necessário, poderá extrair insulina do cartucho para uma seringa a fim de proceder à injecção. Tenha no entanto presente que a insulina contida no cartucho tem uma concentração de 100 UI por ml e utilize apenas as seringas apropriadas para essa concentração de insulina (100 UI por ml).

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Basal na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.

- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Basal)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Basal é injectada sob a pele, 45 a 60 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Basal não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Basal em cartuchos foi desenvolvida para utilizar na caneta injectora OptiPen. Familiarize-se com o manejo da OptiPen, aprenda a reconhecer possíveis avarias e saiba quais as medidas a tomar nesse caso.

- Recomenda-se manter o cartucho à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas, antes de o colocar na OptiPen. Antes de colocar o cartucho na OptiPen, é aconselhável misturar bem a insulina e examiná-la. Posteriormente, deverá voltar a misturar bem a insulina, imediatamente antes de cada injecção.

  Para esse efeito, eve balançar-se lentamente o cartucho ou a OptiPen em movimento oscilante (com o cartucho inserido) invertendo totalmente a sua posição (pelo menos 10 vezes). Para facilitar a mistura, o cartucho contém três bolinhas metálicas.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.
  Não volte a utilizar os cartuchos vazios. Os cartuchos vazios não devem ser recarregados.
  Não injecte qualquer outra insulina no cartucho.

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no cartucho. Não utilize Insuman Basal após expiração do prazo de validade. Insuman Basal deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Basal portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os cartuchos colocados na OptiPen (em uso) ou retirados (durante um breve período) do frigorífico para serem transportados como reserva podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o cartucho for guardado nas condições mencionadas, o seu prazo de validade é de 4 semanas.
  Os cartuchos em uso (colocados na OptiPen) não devem ser guardados no frigorífico.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um cartucho novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um cartucho novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Basal 40 UI/ml suspensão para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (40 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Basal é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Basal é uma preparação de acção prolongada com um início de acção gradual.
Em Insuman Basal, a insulina apresenta-se na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Basal é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Basal?)

Insuman Basal é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Basal?)

Insuman Basal é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Basal?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Basal ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar uma de alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Basal numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Basal receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física disminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros

uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

- Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de níveis baixos de açúcar no cérebro.

- Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

  Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos .

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou outros medicamentos específicos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes

artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.

Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

  Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina;

isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Basal na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessarios ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração (Dose, horário e forma de administração de Insuman Basal)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.

Em geral, a Insuman Basal é injectada sob a pele, 45 a 60 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Basal não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Basal contém 40 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- A insulina deve ser bem misturada, imediatamente antes de cada injecção. Para esse efeito, deve rolar-se o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos. Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Basal pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização e bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia a outra insulina para a seringa antes da Insuman Basal. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Basal após expiração do prazo de validade. Insuman Basal deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Basal portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados à uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um frasco novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um frasco novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 15 100 UI/ml suspensão para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 15 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 15 é uma preparação de insulina de acção prolongada com um início de acção gradual.
15% da insulina está dissolvida em água; os outros 85% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 15 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 15?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 15 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 15 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 15 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.

- se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
- se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina;

per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTE

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 15 na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração

(Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 15)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Comb 15 é injectada sob a pele, 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 15 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 15 contém 100 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- A insulina deve ser bem misturada, imediatamente antes de cada injecção. Para esse efeito, deve rolar-se o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos. Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Comb 15 pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização nas bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia a outra insulina para a seringa antes da Insuman Comb 15. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS (Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, induração ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Comb 15 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 15 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 15 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 15ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um frasco novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um frasco novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DA REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 15 100 UI/ml suspensão para injecção em um cartucho
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 15 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 15 é uma preparação de insulina de acção prolongada com um início de acção gradual.
15% da insulina está dissolvida em água; os outros 85% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 15 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
É fornecida em cartuchos para a utilização usar na ®OptiPen (uma caneta injectora). Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina. Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 15?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 15 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 15 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 15 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - quando a caneta injectora (OptiPen) não funciona devidamente.
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,

  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

8.7 Problemas com a OptiPen

Quem utiliza um dispositivo para a administração de insulina (como a OptiPen, por exemplo), deve ter igualmente à disposição insulina, seringas e agulhas para o caso de ter problemas com o dispositivo. Se necessário, poderá extrair insulina do cartucho para uma seringa a fim de proceder à injecção. Tenha no entanto presente que a insulina contida no cartucho tem uma concentração de 100 UI por ml e utilize apenas as seringas apropriadas para essa concentração de insulina (100 UI por ml).

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 15 na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.

- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 15)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Comb 15 é injectada sob a pele, 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 15 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 15 em cartuchos foi desenvolvida para utilizar na caneta injectora OptiPen. Familiarize-se com o manejo da OptiPen, aprenda a reconhecer possíveis avarias e saiba quais as medidas a tomar nesse caso.

- Recomenda-se manter o cartucho à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas, antes de o colocar na OptiPen. Antes de colocar o cartucho na OptiPen, é aconselhável misturar bem a insulina e examiná-la. Posteriormente, deverá voltar a misturar bem a insulina, imediatamente antes de cada injecção.

  Para esse efeito, deve balançar-se lentamente o cartucho ou a OptiPen em movimento oscilante (com o cartucho inserido), invertendo totalmente a sua posição (pelo menos 10 vezes). Para facilitar a mistura, o cartucho contém três bolinhas metálicas.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.
  Não volte a utilizar os cartuchos vazios. Os cartuchos vazios não devem ser recarregados.
  Não injecte qualquer outra insulina no cartucho.

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no cartucho. Não utilize Insuman Comb 15 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 15 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 15 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os cartuchos colocados na OptiPen (em uso) ou retirados (durante um breve período) do frigorífico para serem levados como reserva podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o cartucho for guardado nas condições mencionadas, o seu prazo de validade é de 4 semanas.
  Os cartuchos em uso (colocados na OptiPen) não devem ser guardados no frigorífico.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um cartucho novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um cartucho novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 15 40 UI/ml suspensão para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (40 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 15 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 15 é uma preparação de insulina de acção prolongada com um início de acção gradual.
15% da insulina está dissolvida em água; os outros 85% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 15 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 15?)

Insuman Comb 15 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 15?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 15 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 15 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 15 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.

- se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
- se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

  Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

  Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

  Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou

para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.
2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

  Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina

(adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTE

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 15 na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração (Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 15)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.

Em geral, a Insuman Comb 15 é injectada sob a pele, 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 15 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 15 contém 40 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- A insulina deve ser bem misturada, imediatamente antes de cada injecção. Para esse efeito, deve rolar-se o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos. Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Comb 15 pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização nas bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia a outra insulina para a seringa antes da Insuman Comb 15. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Comb 15 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 15 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 15 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um frasco novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um frasco novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DA REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 25 100 UI/ml suspensão para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 25 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 25 é uma preparação de insulina de acção prolongada com um início de acção gradual.
25% da insulina está dissolvida em água; os outros 75% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 25 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 25?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 25 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 25 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 25 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.

  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina;

per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTE

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 25 na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 25)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus háboitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Comb 25 é injectada sob a pele, 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 25 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 25 contém 100 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- A insulina deve ser bem misturada, imediatamente antes de cada injecção. Para esse efeito, deve rolar-se o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos. Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Comb 25 pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização nas bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia a outra insulina para a seringa antes da Insuman Comb 25. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, induração ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Comb 25 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 25 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 25 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um frasco novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um frasco novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DA REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 25 100 UI/ml suspensão para injecção em um cartucho
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 25 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 25 é uma preparação de insulina de acção prolongada com um início de acção gradual.
25% da insulina está dissolvida em água; os outros 75% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 25 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
É fornecida em cartuchos para a utilização usar na ®OptiPen (uma caneta injectora). Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina. Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 25?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 25 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 25 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 25 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - quando a caneta injectora (OptiPen) não funciona devidamente.
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.

- se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
- se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

8.7 Problemas com a OptiPen

Quem utiliza um dispositivo para a administração de insulina (como a OptiPen, por exemplo), deve ter igualmente à disposição insulina, seringas e agulhas para o caso de ter problemas com o dispositivo. Se necessário, poderá extrair insulina do cartucho para uma seringa a fim de proceder à injecção. Tenha no entanto presente que a insulina contida no cartucho tem uma concentração de 100 UI por ml e utilize apenas as seringas apropriadas para essa concentração de insulina (100 UI por ml).

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 25 na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VEÍCULOS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.

- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 25)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Comb 25 é injectada sob a pele, 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 25 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 25 em cartuchos foi desenvolvida para utilizar na caneta injectora OptiPen. Familiarize-se com o manejo da OptiPen, aprenda a reconhecer possíveis avarias e saiba quais as medidas a tomar nesse caso.

- Recomenda-se manter o cartucho à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas, antes de o colocar na OptiPen. Antes de colocar o cartucho na OptiPen, é aconselhável misturar bem a insulina e examiná-la. Posteriormente, deverá voltar a misturar bem a insulina, imediatamente antes de cada injecção.

  Para esse efeito, deve balançar-se lentamente o cartucho ou a OptiPen em movimento oscilante (com o cartucho inserido), invertendo totalmente a sua posição (pelo menos 10 vezes). Para facilitar a mistura, o cartucho contém três bolinhas metálicas.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.
  Não volte a utilizar os cartuchos vazios. Os cartuchos vazios não devem ser recarregados.
  Não injecte qualquer outra insulina no cartucho.

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramnente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no cartucho. Não utilize Insuman Comb 25 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 25 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 25 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os cartuchos colocados na OptiPen (em uso) ou retirados (durante um breve período) do frigorífico para serem levados como reserva podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o cartucho for guardado nas condições mencionadas, o seu prazo de validade é de 4 semanas.
  Os cartuchos em uso (colocados na OptiPen) não devem ser guardados no frigorífico.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um cartucho novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um cartucho novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 25 40 UI/ml suspensão para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (40 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 25 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 25 é uma preparação de insulina de acção prolongada com um início de acção gradual.
25% da insulina está dissolvida em água; os outros 75% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 25 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 25?)

Insuman Comb 25 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 25?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 25 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 25 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 25 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.

- se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
- se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

  Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

  Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

  Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou

para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.
2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

  Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina

(adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTE

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 25 na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necssários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração (Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 25)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.

Em geral, a Insuman Comb 25 é injectada sob a pele, 30 a 45 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 25 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 25 contém 40 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- A insulina deve ser bem misturada, imediatamente antes de cada injecção. Para esse efeito, deve rolar-se o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos. Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Comb 25 pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização nas bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia a outra insulina para a seringa antes da Insuman Comb 25. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Comb 25 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 25 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 25 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um frasco novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um frasco novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DA REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 50 100 UI/ml suspensão para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 50 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 50 é uma preparação de insulina de acção intermédia com um início de acção rápido.
50% da insulina está dissolvida em água; os outros 50% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 50 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 5 ml, correspondendo a 500 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 50?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 50 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 50 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 50 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.

- se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
- se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

  Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

  Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

  Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou

para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.
2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

  Os níveis de glicemianíveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina;

epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTE

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 50 na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser nessesários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração (Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 50)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.

Em geral, a Insuman Comb 50 é injectada sob a pele, 20 a 30 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 50 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 50 contém 100 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (100 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- A insulina deve ser bem misturada, imediatamente antes de cada injecção. Para esse efeito, deve rolar-se o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos. Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Comb 50 pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização nas bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia a outra insulina para a seringa antes da Insuman Comb 50. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Comb 50 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 50 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 50 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 50ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um frasco novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um frasco novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DA REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 50 100 UI/ml suspensão para injecção em um cartucho
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 50 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 50 é uma preparação de insulina de acção intermédia com um início de acção rápido.
50% da insulina está dissolvida em água; os outros 50% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 50 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
É fornecida em cartuchos para a utilização usar na ®OptiPen (uma caneta injectora). Cada cartucho contém 3 ml, correspondendo a 300 UI de insulina. Uma embalagem padronizada contém 5 cartuchos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 50?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 50 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 50 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 50 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - quando a caneta injectora (OptiPen) não funciona devidamente.
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.

- se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
- se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se:
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

8.7 Problemas com a OptiPen

Quem utiliza um dispositivo para a administração de insulina (como a OptiPen, por exemplo), deve ter igualmente à disposição insulina, seringas e agulhas para o caso de ter problemas com o dispositivo. Se necessário, poderá extrair insulina do cartucho para uma seringa a fim de proceder à injecção. Tenha no entanto presente que a insulina contida no cartucho tem uma concentração de 100 UI por ml e utilize apenas as seringas apropriadas para essa concentração de insulina (100 UI por ml).

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 50 na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.

- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 50)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Comb 50 é injectada sob a pele, 20 a 30 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 50 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 50 em cartuchos foi desenvolvida para utilizar na caneta injectora OptiPen. Familiarize-se com o manejo da OptiPen, aprenda a reconhecer possíveis avarias e saiba quais as medidas a tomar nesse caso.

- Recomenda-se manter o cartucho à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas, antes de o colocar na OptiPen. Antes de colocar o cartucho na OptiPen, é aconselhável misturar bem a insulina e examiná-la. Posteriormente, deverá voltar a misturar bem a insulina, imediatamente antes de cada injecção.

  Para esse efeito, deve balançar-se lentamente o cartucho ou a OptiPen em movimento oscilante (com o cartucho inserido), invertendo totalmente a sua posição (pelo menos 10 vezes). Para facilitar a mistura, o cartucho contém três bolinhas metálicas.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.
  Não volte a utilizar os cartuchos vazios. Os cartuchos vazios não devem ser recarregados.
  Não injecte qualquer outra insulina no cartucho.

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no cartucho. Não utilize Insuman Comb 50 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 50 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 50 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os cartuchos colocados na OptiPen (em uso) ou retirados (durante um breve período) do frigorífico para serem levados como reserva podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 50ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o cartucho for guardado nas condições mencionadas, o seu prazo de validade é de 4 semanas.
  Os cartuchos em uso (colocados na OptiPen) não devem ser guardados no frigorífico.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um cartucho novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um cartucho novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Comb 50 40 UI/ml suspensão para injecção em um frasco
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (40 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Sulfato de protamina, m-cresol, fenol, cloreto de zinco, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, glicerina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Comb 50 é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Comb 50 é uma preparação de insulina de acção intermédia com um início de acção rápido.
50% da insulina está dissolvida em água; os outros 50% estão presentes na forma de minúsculos cristais de insulina protamina.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Comb 50 é um líquido (suspensão) para injecção sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 400 UI de insulina. Existem embalagens de 1 e 5 frascos.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Comb 50?)

Insuman Comb 50 é utilizada no tratamento da *diabetes mellitus* (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Comb 50?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Comb 50 ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não injecte Insuman Comb 50 numa veia (vaso sanguíneo). Não a utilize em bombas de insulina ou em outras bombas de perfusão. Existem preparações de insulina especiais para serem utilizadas nesses dispositivos.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Comb 50 receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Em alguns doentes, esta situação perigosa pode desenvolver-se dentro de poucas horas após ter-se suspendido completamente ou interrompido o tratamento com insulina.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.

- se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
- se alterar a área da pele onde injecta a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia, que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Não injecte insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.

2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de uma hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina;

per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTE

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto; tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Comb 50 na mulher grávida.
- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURASE UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Comb 50)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico

determinará o tipo da insulina mais apropriada para o seu caso, a dose que necessita diariamente e o horário de administração das injecções.

- As doses unitárias de insulina dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.
  Em geral, a Insuman Comb 50 é injectada sob a pele, 20 a 30 minutos antes de uma refeição.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma e em que local deverá injectar a insulina. Consulte o seu médico assistente antes de mudar de área de injecção. Deverá, no entanto, administrar cada injecção num local diferente dentro da mesma área da pele em que está a injectar a insulina. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- **Insuman Comb 50 não deve ser injectada numa veia.**
  A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Comb 50 contém 40 UI de insulina por ml. Só deverão ser utilizadas seringas apropriadas para esta concentração de insulina (40 UI por ml). As seringas não devem conter nenhum outro medicamento ou vestígios de medicamentos (p.ex. vestígios de heparina).

- Antes de extrair a primeira dose de insulina, remova a tampa plástica de segurança do frasco.

- A insulina deve ser bem misturada, imediatamente antes de cada injecção. Para esse efeito, deve rolar-se o frasco num ângulo oblíquo entre as palmas das mãos. Não agite o frasco vigorosamente, porque isso poderá afectar a insulina e provocar a formação de espuma. A espuma pode dificultar a correcta medição da dose.

- Elimine todas as bolhas de ar antes da injecção.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Comb 50 pode ser misturada com todas as insulinas humanas Hoechst, mas NÃO com as insulinas que se destinam especialmente à utilização nas bombas de insulina. NÃO deverá também ser misturada com insulinas de origem animal.

- O seu médico assistente dir-lhe-á se deverá misturar as diversas insulinas humanas Hoechst. Se tiver de injectar uma mistura, extraia a outra insulina para a seringa antes da Insuman Comb 50. Injecte a insulina imediatamente após a sua mistura.
  Não misture insulinas com concentrações diferentes (p.ex. 100 UI por ml e 40 UI por ml).

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, induração ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a injecção), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros será necessário alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Comb 50 após expiração do prazo de validade. Insuman Comb 50 deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Comb 50 portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

- Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 50ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (p.ex. próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data da extracção da primeira dose.

- Após a mistura, a suspensão deve ter um aspecto branco leitoso homogéneo. A suspensão não deve ser utilizada, se estiver límpida ou se, por exemplo, forem visíveis grumos, plaquetas ou flocos no líquido ou nas paredes ou no fundo do cartucho.
  Nesse caso, deve utilizar um frasco novo, que permita obter uma suspensão homogénea após a mistura.
  Deverá também usar um frasco novo se verificar que o controlo dos seus níveis de glicemia se deteriorou inexplicavelmente. Este facto deve-se à possibilidade da insulina ter perdido sua eficácia, p.ex. devido à conservação incorrecta (outras causas possíveis para um aumento dos níveis de glicemia estão descritas na Secção 8.2). Se suspeitar que a insulina poderia estar deteriorada, mostre-a ao seu médico ou ao farmacêutico.

DATA DA REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Infusat 100 UI/ml solução para injecção em um frasco, para utilizar em bombas
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Fenol, cloreto de zinco, trometamol, poloxamero 171, glicerina, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Infusat é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Infusat é uma preparação de insulina de acção curta com um início de acção rápido

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTÉUDO

Insuman Infusat é uma solução para administrar sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Cada frasco contém 10 ml, correspondendo a 1000 UI de insulina. Uma embalagem contém 3 frascos.
Insuman Infusat só deve ser utilizada em bombas de insulina apropriadas para esta insulina.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Infusat?)

Insuman Infusat é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Infusat?)

Insuman Infusat é utilizada no tratamento da *diabetes* mellitus (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue).

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar a Insuman Infusat?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Infusat ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não utilize Insuman Infusat em bombas peristálticas com tubagem de silicone.

- As situações em que não deve iniciar ou prosseguir o tratamento com bombas de insulina encontram-se descritas nos manuais técnicos destas bombas.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Infusat receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).

- a bomba de insulina não funciona devidamente
- a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
- estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Se estiver a usar uma bomba de insulina e ocorrer uma subida marcada dos níveis de glicemia, considere sempre a possibilidade de uma avaria técnica (p.ex. avaria da bomba ou obstrução do cateter) estar a provocar a interrupção da administração de insulina. Tenha presente que, neste caso, podem desenvolver-se, dentro de poucas horas, uma hiperglicemia e cetoacidose. Verifique portanto a bomba sempre que detectar um aumento marcado dos níveis de açúcar e faça exames de urina para determinar os corpos cetónicos.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas da hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

  A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,
  - no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
  - se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
  - se alterar a área da pele onde perfunde a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

  Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome intensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de baixos níveis de açúcar no cérebro.

  Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

  Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou outros medicamentos específicos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia que de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4 Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Interrompa a perfusão de insulina (se necessário, retirando a agulha) , pelo menos até sentir que está de novo totalmente alerta. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do açúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.
2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento , incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, auxílio no caso de problemas técnicos com a sua bomba, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

8.7 Avaria da bomba de insulina

Considere sempre a possibilidade da existência de um problema técnico ao perceber que
- tem de administrar insulina adicional (”doses em bólus”) em doses maiores ou mais frequentemente que o habitual, ou
- tem de administrar insulina adicional (”doses em bólus”) em doses menores ou menos frequentemente que o habitual

para atingir os níveis de glicemia desejados.

Considere igualmente a possibilidade de existir uma avaria técnica sempre que detecta uma subida marcada dos níveis de glicemia (ver Secção 8.2).

Para mais pormenores sobre as precauções de segurança no uso de bombas de insulina, consultar o respectivo manual de instruções .

Quem utiliza um dispositivo para a administração de insulina (como uma bomba), deve ter igualmente à disposição insulina, seringas e agulhas para o caso de ter problemas com o dispositivo. Se necessário, poderá extrair insulina do cartucho para uma seringa a fim de proceder à injecção. Tenha no entanto presente que a insulina contida no cartucho tem uma concentração de 100 UI por ml e utilize apenas as seringas apropriadas para essa concentração de insulina (100 UI por ml).

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!), outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir.

Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.
- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

  Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

  Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

  Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto e, tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Infusat na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES SOBRE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração
(Dose, horário e forma de administração de Insuman Infusat)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados das exames de glicemia, o médico determinará a dose de insulina que necessita diariamente, a quantidade que será perfundida continuamente ("fracção basal") e a dose que necessita adicionalmente como "dose de reforço" ("dose em bólus") e o horário da sua administração.

- As doses em bólus dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma, em que local e com que frequência deverá perfundir a insulina. Cada perfusão de insulina deverá ser administrada num local diferente dentro da mesma área da pele. Consulte, no entanto, o seu médico assistente antes de mudar de área de perfusão. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Infusat foi desenvolvida para ser utilizada no ®Hoechst Infusor e no ®H-Tron. Só deverá ser utilizada em bombas de insulina apropriadas para esta insulina. Para a perfusão só deverão ser utilizados cateteres de tetrafluoretileno ou polietileno.

- Familiarize-se com o manejo da sua bomba de insulina, aprenda a reconhecer possíveis avarias e saiba quais as medidas a tomar nesse caso.

- O cartucho-reservatório da bomba de insulina deve ser estéril e só pode ser utilizado uma única vez. Após o enchimento do cartucho da bomba, deverá mantê-lo à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas antes da sua utilização, de modo a poder visualizar e eliminar quaisquer bolhas de ar que se formem durante o aquecimento.

- Antes de iniciar a perfusão, elimine todas as bolhas de ar. O método exacto está descrito no manual de instruções da bomba.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

- Insuman Infusat NÃO deve ser misturada com outras preparações de insulina.

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS (Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a administração de insulina), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros se justificará alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no rótulo. Não utilize Insuman Infusat após expiração do prazo de validade. Insuman Infusat deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Infusat portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.

  Os frascos em uso podem ser conservados a uma temperatura não acima dos + 25ºC. Mantenha-os no entanto ao abrigo do calor directo (por ex., próximo de um radiador ou aquecedor) ou da luz directa (luz solar directa ou próximo de um candeeiro). Se o frasco for guardado nas condições descritas, deverá ser utilizado no máximo durante 4 semanas. É conveniente anotar no rótulo do frasco a data de extracção da primeira dose.

Na bomba, Insuman Infusat mantém-se estável durante um período máximo de 2 semanas.

- Insuman Infusat só deverá ser utilizada, se a solução tiver consistência aquosa, se apresentarlímpida e incolor, não tiver partículas sólidas visíveis.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.

Folheto informativo

Este folheto informativo para o doente contém informações importantes sobre o medicamento e é continuamente actualizado. Por favor, leia-o atentamente. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico. Lembre-se que este medicamento só deverá ser utilizado por SI. Nunca o ceda a terceiros, mesmo que apresentem os mesmos sintomas. Poderia prejudicá-los.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Insuman Infusat 100 UI/ml solução para injecção em um cartucho, para utilizar em bombas
Insulina humana

2. PRINCÍPIO ACTIVO E EXCIPIENTES

Princípio activo: Insulina (100 Unidades Internacionais [UI] por mililitro [ml]).
Excipientes (outros componentes): Fenol, cloreto de zinco, trometamol, poloxamero 171, glicerina, ácido clorídrico e água para injecção.
A insulina contida em Insuman Infusat é fabricada por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntica à insulina produzida pelo próprio organismo (”insulina humana”).
Insuman Infusat é uma preparação de insulina de acção curta com um início de acção rápido.

3. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Insuman Infusat é uma solução para administrar sob a pele ou, em casos excepcionais, num músculo.
Insuman Infusat é fornecida em cartuchos oara utilização no ®Hoechst Infusor e no ®H-Tron (bombas de insulina). Cada cartucho contém 3,15 ml, correspondendo a 315 UI de insulina. Uma embalagem contém 5 cartuchos.
Insuman Infusat deve ser apenas utilizado em bombas de insulina apropriadas para esta insulina.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPÊUTICA (Que tipo de medicamento é Insuman Infusat?)

Insuman Infusat é um antidiabético (um medicamento para controlar o alto nível de açúcar no sangue).

5. RESPONSÁVEL PELA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

O responsável pela autorização de introdução no mercado e fabricante deste medicamento é a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha.

6. INDICAÇÇÃO TERAPÊUTICA (Para que é utilizada Insuman Infusat?)

Insuman Infusat é utilizada no tratamento da *diabetes* mellitus (”diabetes”, uma doença em que o corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue)

7. CONTRA-INDICAÇÕES
(Quando e como não se deve utilizar Insuman Infusat?)

- Não injecte insulina se suspeitar ou tiver a certeza que se encontra em hipoglicemia (um nível baixo de açúcar no sangue). Não injecte também insulina caso suspeite ou tenha a certeza que está em vias de sofrer uma crise de hipoglicemia. Controle o seu nível de açúcar no sangue para confirmar a hipoglicemia.

- Se for alérgico à insulina contida em Insuman Infusat ou a qualquer um dos seus outros componentes (ver Secção 2), não deve utilizá-la habitualmente nem continuar a utilizá-la. Não deverá, no entanto, interromper o tratamento no caso de suspeitar de uma alergia, pois pode sofrer uma grave crise de hiperglicemia (níveis muito elevados de açúcar no sangue) e cetoacidose (acumulação de ácido no sangue devido ao facto de, no caso de grave escassez de insulina, o organismo utilizar as gorduras em vez do açúcar). Em vez disso, consulte imediatamente um médico, o qual verificará se é realmente alérgico e o informará sobre as medidas a tomar.

- Se sofrer de doença obstrutiva dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco ou o cérebro, ou se tiver uma doença ocular (designada por retinopatia proliferativa), o seu médico assistente poderá aconselhá-lo a evitar níveis excessivamente baixos de açúcar no sangue. Esta medida destina-se a reduzir o risco de hipoglicemia, que poderá afectar o seu coração, cérebro e olhos.

- Não utilize Insuman Infusat em bombas peristálticas com tubagem de silicone.

- As situações em que não deve iniciar ou prosseguir o tratamento com bombas de insulina encontram-se descritas nos manuais técnicos destas bombas.

8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS

8.1 Informações gerais

- Siga rigorosamente as instruções que discutiu com o seu médico relativamente à administração de insulina, à monitorização (exames de sangue e de urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercícios físicos).

  Poderá ser necessário alterar o tratamento e a monitorização se modificar a sua dieta, a actividade física ou o programa diário, p.ex. em caso de doença ou de férias. Nestes casos, consulte o seu médico assistente. Consulte imediatamente um médico se tiver dificuldades em atingir um bom controlo dos seus níveis sanguíneos de açúcar.

- Ao iniciar o tratamento com Insuman Infusat receberá um grande número de informações sobre os possíveis riscos da diabetes e do tratamento com insulina, os mais importantes dos quais são:
  - hiperglicemia e cetoacidose graves. Estas podem ocorrer quando, por exemplo, não injectou a sua insulina ou não a injectou em quantidade suficiente (ver também Secção 8.2).
  - hipoglicemia. Esta pode ocorrer quando, por exemplo, injectou demasiada insulina (ver também Secção 8.3).

  Esteja sempre alerta em relação aos possíveis sintomas das situações atrás indicadas (ver Secções 8.2 e 8.3). Ambas podem colocar a vida em risco se não forem tratadas ou se forem tratadas demasiado tarde. Assegure-se de que sabe como deve actuar se julga

ou está certo de que ocorreu uma destas situações. O seu médico indicará as circunstâncias em que deverá consultar um médico.

- Deve informar os seus familiares, as pessoas que vivem consigo e os seus colegas de trabalho sobre a sua diabetes. Para os casos de emergência, deve ainda trazer consigo um cartão de identificação de diabético ou uma informação semelhante.

8.2 Causas e sintomas da hiperglicemia

- A hiperglicemia, possivelmente com cetoacidose, pode ocorrer, por exemplo, se
  - não injectou a sua insulina ou não injectou uma quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia (p.ex. devido à conservação incorrecta).
  - a bomba de insulina não funciona devidamente
  - a sua actividade física diminuiu, se estiver sob *stress* (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Os sintomas da hiperglicemia incluem sede, aumento da frequência urinária, presença de corpos cetónicos e de glucose na urina, fadiga, pele seca, rubor facial, perda de apetite, pressão arterial baixa e aumento da frequência cardíaca. Deve considerar-se a hipótese de cetoacidose, em particular, se tiver dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou perda de consciência.

- Controle o seu nível de glicemia e a presença de corpos cetónicos na urina logo que ocorram sintomas de hiperglicemia ou cetoacidose.

- Se estiver a usar uma bomba de insulina e ocorrer uma subida marcada dos níveis de glicemia, considere sempre a possibilidade de uma avaria técnica (p.ex. avaria da bomba ou obstrução do cateter) estar a provocar a interrupção da administração de insulina. Tenha presente que, neste caso, podem desenvolver-se, dentro de poucas horas, hiperglicemia e cetoacidose. Verifique portanto a bomba sempre que detectar um aumento marcado dos níveis de açúcar e faça exames de urina para determinar os corpos cetónicos.

- Pergunte antecipadamente a um médico quando será conveniente chamá-lo. O tratamento de uma hiperglicemia e cetoacidose graves requer sempre assistência médica, devendo em geral ser feito no hospital.

8.3 Causas e sintomas de hipoglicemia

- A hipoglicemia pode desenvolver-se, por exemplo, se
  - administrar uma dose de insulina superior às suas necessidades.
  - a seguir a uma injecção, omitir ou atrasar a ingestão de refeições, não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono (açúcar e alimentos semelhantes ao açúcar) inferior ao normal, ou ainda se perder parte dos hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia.
  - beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos, ou não comer nada.
  - praticar um tipo de exercício físico diferente, mais intenso ou mais prolongado que o habitual.
  - estiver a recuperar de uma lesão, operação, doença febril ou outras doenças específicas, ou de outras formas de *stress*.
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

A hipoglicemia é mais susceptível de ocorrer se sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença (como o hipotiroidismo). O risco de hipoglicemia é também maior, por exemplo,

- no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina.
- se foi submetido a um tratamento ”intensivo” com insulina, que praticamente normalizou os seus níveis de glicemia ou se os seus níveis são relativamente instáveis.
- se alterar a área da pele onde perfunde a insulina.

- Existem alguns sintomas indicativos de que a hipoglicemia se está a desenvolver ou já está presente. Alguns indicam a existência de um défice de açúcar no cérebro, outros uma reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia. Deverá estar bem familiarizado com todos estes sintomas.

  Os sintomas indicativos de um défice de açúcar no cérebro incluem dores de cabeça, fome imensa, náuseas, vómitos, astenia, fadiga, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisias, perturbações sensoriais (parestesias), dormência e formigueiro na região da boca, tonturas, perda do autocontrolo, desorientação, convulsões, perda de consciência. A hipoglicemia grave pode provocar lesões cerebrais permanentes, especialmente em doentes que sofrem também de perturbações circulatórias cerebrais. Contudo, muitos doentes com diabetes bem controlada podem sofrer crises ligeiras de hipoglicemia sem apresentarem sintomas marcados de níveis baixos de açúcar no cérebro.

  Os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de glicemia incluem sudorese, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular. Nos indivíduos com grave insuficiência circulatória do miocárdio podem ocorrer dores no tórax (angina do peito) e em casos excepcionais também um ataque cardíaco.

  Frequentemente, os sintomas de reacção do organismo à descida dos níveis de açúcar desenvolvem-se antes dos sintomas de défice de açúcar no cérebro e são tanto mais marcados e perceptíveis, quanto mais rápida e intensa for a descida dos níveis de glicemia.

- Os primeiros sintomas de hipoglicemia que alertam para o perigo iminente (”sintomas de alerta”) podem apresentar-se alterados ou atenuados ou estar completamente ausentes, se:
  - for idoso.
  - sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (p.ex. no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve gradualmente.
  - se os seus níveis de glicemia são quase normais ou pelo menos,se encontram consideravelmente melhorados (p.ex. após a substituição de uma insulina de origem animal por uma insulina humana).
  - se sofre de diabetes há muito tempo ou se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma).
  - estiver a tomar ou tomou certos outros medicamentos (ver Secção 9).

- Se os seus sintomas de alerta estiverem alterados, atenuados ou ausentes, pode sofrer uma crise de hipoglicemia grave (mesmo com perda de consciência) sem a reconhecer tão cedo e de forma tão clara como anteriormente, e portanto não ter a oportunidade de tomar as necessárias medidas terapêuticas. Procure sempre estar familiarizado com a identificação dos sintomas de alerta da hipoglicemia. A determinação mais frequente dos níveis de glicemia poderá ajudá-lo a identificar crises ligeiras de hipoglicemia que, de outra forma, passariam despercebidas. Enquanto não estiver seguro de identificar os seus sintomas de alerta, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para terceiros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (p.ex. ao conduzir uma viatura).

8.4. Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia?

1. Interrompa a perfusão de insulina (se necessário, retirando a agulha), pelo menos até sentir que está de novo totalmente alerta. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 g de açúcar, p.ex. glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais em substituição do acúcar (p.ex. bebidas dietéticas) são inúteis na hipoglicemia.
2. Coma, seguidamente, um alimento com acção hiperglicemiante prolongada (p.ex. pão). Nesta questão, aconselhe-se previamente com o seu médico assistente.
3. Em caso de recorrência da hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 g de açúcar.
4. Consulte um médico logo que se aperceba que não consegue controlar imediatamente a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo, pelo menos, 20 g de açúcar.
Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injecção de glucose ou glucagon (uma substância que actua contra a insulina). Estas injecções justificam-se também no caso de não ser certo que tem hipoglicemia.

Recomenda-se, se possível, determinar o nível de glicemia logo após à ingestão de açúcar, a fim de confirmar que realmente tem uma hipoglicemia.

8.5 Doenças e lesões

Muitas doenças e lesões de certa gravidade envolvem o risco de hiperglicemia e cetoacidose e, se não comer o suficiente, também o perigo de uma hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o tratamento da diabetes requer grande experiência. Na maioria dos casos, necessitará de assistência médica. Chame um médico o quanto antes. Não interrompa o seu tratamento com insulina e continue a ingerir hidratos de carbono em quantidades suficientes. Mantenha sempre todas as pessoas que o tratam ou assistem informadas de que necessita de insulina.

8.6 Viagens

Antes de iniciar uma viagem, esclareça com o seu médico assistente todas as questões relacionadas com o tratamento, incluindo: disponibilidade da insulina que utiliza no país que pretende visitar, reservas suficientes de insulina, seringas, etc., conservação correcta da insulina durante a viagem, auxílio no caso de problemas técnicos com a su bomba, horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, alterações de acordo com os diferentes fusos horários, possibilidade de surgirem novos riscos para a saúde nos países que pretende visitar.

8.7 Avaria da bomba de insulina

Considere sempre a possibilidade da existência de um problema técnico ao perceber que
- tem de administrar insulina adicional (”doses em bólus”) em doses maiores ou mais frequentemente que o habitual, ou
- tem de administrar insulina adicional (”doses em bólus”) em doses menores ou menos frequentemente que o habitual

para atingir os níveis de glicemia desejados.

Considere igualmente a possibilidade de existir uma avaria técnica sempre que detecta uma subida marcada dos níveis de glicemia (ver Secção 8.2).

Para mais pormenores sobre as precauções de segurança no uso de bombas de insulina, consultar o respectivo manual de instruções.

Quem utiliza um dispositivo para a administração de insulina (como uma bomba), deve ter igualmente à disposição insulina, seringas e agulhas para o caso de ter problemas com o dispositivo. Se necessário, poderá extrair insulina do cartucho para uma seringa a fim de proceder à injecção. Tenha no entanto presente que a insulina contida no cartucho tem uma concentração de 100 UI por ml e utilize apenas as seringas apropriadas para essa concentração de insulina (100 UI por ml).

9. INTERACÇÕES
(Insulina e outros medicamentos, insulina e álcool)

- Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de glicemia (risco de hipoglicemia!); outros provocam um aumento, enquanto que outros, ainda, podem levá-los a subir ou descer. Poderá ser necessário, em cada caso, alterar convenientemente a dose de insulina. Ao suspender o tratamento com um medicamento com efeito hipoglicemiante, deve também ter presente que os níveis de glicemia voltarão a subir. Ao parar de tomar um medicamento que aumenta os níveis de glicemia, tenha presente que estes poderão descer novamente (risco de hipoglicemia!).

- Informe o seu médico assistente sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica. Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este medicamento poderá afectar os seus níveis de glicemia e, em caso afirmativo, de que forma poderá fazê-lo, e quais as medidas que, eventualmente, deverá tomar.

- Exemplos dos medicamentos que podem afectar os níveis de glicemia ou a percepção dos sintomas de alerta da hipoglicemia:

  Os níveis de glicemia podem descer, se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da diabetes; inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros salicilatos, tal como o ácido para-aminossalicílico (especialmente em doses altas); anfetaminas; esteróides anabólicos e hormonas sexuais masculinas; cibenzolina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da monoaminooxidase; pentoxifilina; per-hexilina; fenoxibenzamina; fentolamina; propoxifeno; somatostatina e seus análogos; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclinas; tritoqualina; trofosfamida.

  Os níveis de glicemia poderão subir se tomar ACTH (corticotrofina); barbitúricos; corticóides (”cortisona”); danazol; diazóxido; diuréticos; doxazosina; epinefrina (adrenalina), salbutamol, terbutalina e outros simpaticomiméticos; glucagon; heparina; isoniazida; laxantes (após uso prolongado); nicotinatos (em doses altas); estrogénios e progesteronas (p.ex. a pílula contraceptiva); fenotiazinas; fenitoína; prazosina; somatropina; hormonas da tiróide.

  Os seus níveis de glicemia poderão descer ou subir se tomar clonidina, reserpina ou lítio. A pentamidina pode provocar hipoglicemia, por vezes seguida de hiperglicemia.

  Os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de glicemia. Adicionalmente, contudo, inibem a resistência do organismo contra uma hipoglicemia; se estiver a desenvolver uma hipoglicemia portanto esta poderá agravar-se no caso de estar a ser tratado com beta-bloqueadores. Além disso, os beta-bloqueadores, à semelhança de outros simpaticolíticos (p.ex. clonidina, guanetidina e reserpina), podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de alerta de uma reacção hipoglicémica.

- O álcool pode provocar uma subida dos níveis de glicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de bebidas alcoólicas pode aumentar a probabilidade da ocorrência de uma hipoglicemia e a sua gravidade. Deve igualmente tomar-se em consideração o teor de açúcar das bebidas alcoólicas.

10. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

- Informe o seu médico assistente se planeia engravidar ou se já está grávida. As necessidades de insulina alteram-se durante a gravidez e após o parto e, tanto a hiperglicemia como a hipoglicemia podem prejudicar a criança. Os seus níveis de glicemia devem portanto ser controlados e monitorizados com particular cuidado durante este período. Não se dispõe, no entanto, de qualquer experiência sobre o uso de Insuman Infusat na mulher grávida.

- Se estiver a amamentar poderão ser necessários ajustamentos das doses de insulina e da dieta.

11. CONDUÇÃO DE VIATURAS E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas

Se tiver hipoglicemia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:
- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

12. INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO

12.1 Posologia e administração (Dose, horário e forma de administração de Insuman Infusat)

- O tratamento com insulina deve ser iniciado e monitorizado por um médico. Com base nos seus hábitos de vida e nos resultados dos exames de glicemia, o médico determinará a dose de insulina que necessita diariamente, a quantidade que será perfundida continuamente ("fracção basal") e a dose que necessita adicionalmente como "dose de reforço" ("dose em bólus") e o horário da sua administração.

- As doses em bólus dependerão dos resultados das determinações prévias dos níveis de glicemia e da actividade física e das refeições previstas.

- O seu médico indicar-lhe-á de que forma, em que local e com que frequência deverá perfundir a insulina. Cada perfusão de insulina deverá ser administrada num local diferente dentro da mesma área da pele. Consulte, no entanto, o seu médico assistente antes de mudar de área de perfusão. O seu médico dir-lhe-á em que circunstâncias e com que frequência necessita de realizar exames de glicemia e se precisa de efectuar exames de urina.

- A diabetes não pode ser tratada com insulina tomada por via oral.

- Insuman Infusat foi desenvolvida para ser utilizada no ®Hoechst Infusor e no ®H-Tron. Só deverá ser utilizada em bombas de insulina apropriadas para esta insulina. Para a perfusão só deverão ser utilizados cateteres de tetrafluoretileno ou polietileno.

- Familiarize-se com o manejo da sua bomba de insulina, aprenda a reconhecer possíveis avarias e saiba quais as medidas a tomar nesse caso.

- Mantenha o cartucho à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas antes de o colocar na bomba, de modo a poder visualizar e eliminar quaisquer bolhas de ar que se formem durante o aquecimento.

- Antes de iniciar a perfusão, elimine todas as bolhas de ar. O método exacto está descrito no manual de instruções da bomba.
  Evite a contaminação da insulina com álcool ou outros desinfectantes. Não misture a insulina com nenhum outro medicamento.

Não volte a utilizar os cartuchos vazios. Os cartuchos vazios não devem ser recarregados.

- Insuman Infusat NÃO deve ser misturada com outras preparações de insulina.

12.2 Erros de posologia
(Se injectou demasiada insulina ou se esqueceu uma administração de insulina)

- Se **injectou demasiada insulina**, pode sofrer hipoglicemia. Nesses casos, para evitar a hipoglicemia deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de glicemia. Relativamente ao tratamento da hipoglicemia, ver Secção 8.4.

- Se **se esqueceu de uma administração de insulina**, os seus níveis de glicemia podem aumentar consideravelmente.

Pergunte previamente ao seu médico assistente quais as medidas que deverá tomar nas circunstâncias atrás indicadas.

13. EFEITOS INDESEJÁVEIS
(Efeitos secundários)

- Durante um tratamento com insulina podem ocorrer hipoglicemias (ver também Secções 8.3 e 8.4).

- Uma melhoria ou deterioração marcada no controlo dos seus níveis de glicemia pode provocar um agravamento temporário da sua visão. Em doentes com retinopatia proliferativa (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes), as crises graves de hipoglicemia estão associadas ao risco de cegueira.

- Na área da pele em que injectar a insulina, o tecido adiposo sob a pele pode atrofiar-se ou aumentar (lipoatrofia e lipo-hipertrofia). Ambas as alterações reduzem a eficácia da insulina injectada no local afectado. Este problema pode ser atenuado ou eliminado, mudando-se o local de punção em cada injecção na mesma área de injecção.

- Pode ocorrer um ligeiro rubor transitório no local da injecção. Raramente podem surgir reacções alérgicas (prurido, máculas, rubor, indução ou nódulos na ou sob a pele e dor anormalmente intensa durante a administração de insulina), as quais podem também disseminar-se em redor do local da injecção.
  As reacções de hipersensibilidade graves são extremamente raras. Podem provocar exantemas cutâneos, tumefacção da pele e das mucosas, falta de ar e descida da pressão arterial. Em casos excepcionais, as reacções de hipersensibilidade graves podem provocar um colapso circulatório e colocar a vida em perigo.

- Um tratamento com insulina pode induzir o organismo a produzir anticorpos (substâncias de defesa) contra a insulina, mas só em casos muito raros se justificará alterar o tratamento com insulina.

- Em particular após uma melhoria acentuada do controlo dos seus níveis de glicemia, pode ocorrer uma acumulação temporária de água no organismo, a qual pode manifestar-se, p.ex. sob a forma de tumefacção dos tornozelos e das pernas.

Por favor, consulte o seu médico assistente ou farmacêutico, se observar algum dos efeitos secundários mencionados ou quaisquer outras reacções indesejáveis ou alterações inesperadas. Chame imediatamente um médico, se estas reacções forem graves ou se se manifestarem subitamente.

14. PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

- O prazo de validade encontra-se impresso na embalagem e no cartucho. Não utilize Insuman Infusat após expiração do prazo de validade. Insuman Infusat deve ser conservada ao abrigo da luz a uma temperatura entre + 2ºC e + 8ºC (p.ex. no frigorífico). A insulina não deve ser congelada. Não coloque a Insuman Infusat portanto no congelador nem próximo do congelador ou de acumuladores de frio.
  Na bomba, Insuman Infusat mantém-se estável durante um período máximo de 2 semanas.

- Insuman Infusat só deverá ser utilizada se a solução tiver uma consistência aquosa, se apresentar límpida e incolor e não tiver partículas sólidas visíveis.

DATA DE REVISÃO DESTA INFORMAÇÃO

Manter fora do alcance das crianças.